

Aus dem Städtischen Krankenhaus
für chronisch und Alterskranke Charlottenburg, Innere Abteilung
Chefarzt: Prof. Dr. I. Falck

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS WACHSTUMSHORMON
IN DER GERIATRIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Albrecht Glöse

aus Tarnowitz/Oberschlesien

1977

Aus dem Städt. Krankenhaus für chronisch und
Alterskranke Charlottenburg, Innere Abteilung
(Chefarzt Prof. Dr. I. Falck)

UNTERSUCHUNGEN über das WACHSTUMSHORMON
in der Geriatrie



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Albrecht Glöse

aus Tarnowitz/Oberschlesien

Referent: Prof. Dr. I. Falck

Korreferent: Prof. Dr. H. -J. Quabbe



**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin**

Promoviert am: 21. September 1977

A Allgemeiner Teil

I. Anatomie und Physiologie des Hypophysenvorderlappen-Systems unter besonderer Berücksichtigung des Wachstumshormons

1. Chemische Struktur
2. Sekretion
3. Diencephale Regulation
4. Periphere Regulation
 - a. Metabolische Wirkung und Rückkoppelung
 - a. KH-Glukose
 - ß. Lipide
 - j. Aminosäuren
 - b. Wachstums-Wirkungen

5. Einflüsse auf die HGH-Sekretion

- a. Tageszeiten
- b. Lebensalter
- c. Geschlecht
- d. Körpergewicht
- e. Körperlicher und psychischer Streß
- f. andere Hormone

II. Pathophysiologie des Hypophysen-Hypothalamus-System

1. Hypophysentumoren
 - a. hormonaktive
 - b. hormoninaktive
 - a. chromophobes Adenom
 - ß. Kraniopharyngeom
2. Nicht tumorbedingte Hypophyseninsuffizienz
3. Endokrine Störungen
 - a. Hypothyreose
 - b. Diabetes mell.

4. Sekretion und Stoffwechselanomalien des HGH bei

- a. Übergewicht
- b. Hungerkachexie
- c. Anorexia nervosa
- d. chron. Hepatitis

III. Endokrinium im Alter

- IV. 1. Pathophysiologie von Zwischenhirn- und cerebralen Erkrankungen, die einen Einfluß auf das Hypothalamus-Hypophysen-System haben können

2. Therapie

- V. Bedeutung des HGH für die Hypophysenvorderlappen-Diagnostik

VI. Zielsetzung der Arbeit

B Spezieller Teil

I. Patientengut und Methode

1. Patientengut

2. Methode

- a. Prinzip der radioimmunologischen Bestimmungsmethode und Doppelantikörpermethode

- b. Hauptschritte des Arbeitsganges

- c. Arbeitsgang im einzelnen

3. Untersuchungsgang

- a. Basalspiegelbestimmung

- b. Insulinhypoglykämietest

- c. Tagesprofile

II. Ergebnisse

1. Basalspiegel

- a. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit
(χ^2 -Kontingenz)

- b. klinische Befunde

2. Basalspiegel und Zwischenhirnwirksame Medikamente
 - a. Meprobamat und Diazepamabkömmlinge
 - b. Antiparkinsonmittel
 - a. L-Dopa
 - ß. Biperidin
 - c. Neuroleptika
Chlorpromazin, Haloperidol, Perazin
 - d. Tricyclische Antidepressiva
 - e. Anabolika
 - f. Cyproheptadien
3. Insulinhypoglykämietests
Alters- und Geschlechtsabhängigkeit
4. Tagesprofile
5. Signifikanzberechnungen

C Diskussion

1. der Basalspiegel
2. der Medikamentenwirkung
3. der Insulinhypoglykämieteste
4. der Tagesprofile

D Zusammenfassung

E Tabellenanhang

Einleitung

Durch die Einführung radioimmunologischer Bestimmungsmethoden wurde ein neuer Abschnitt in der endokrinologischen Diagnostik eingeleitet.

Gegenüber den bis dahin verwendeten biologischen und immunologischen Methoden besteht der Unterschied und Vorteil in der größeren Empfindlichkeit und Spezifität der Radioimmunassays.

Es ergibt sich eine größere Meßgenauigkeit, die auch vor allem in den niederen Meßbereich hinreicht, so daß Piko- und Nanogrammen gemessen werden können.

Die erste radioimmunologische Bestimmung eines Hormons wurde beim Insulin 1960 von Yalow und Berson angewendet. Hunter und Greenwood fanden dann in der J^{125} bzw.

J^{131} -Markierung von Hormonen ein Prinzip, mit dem sich fast alle Polypeptid- und Proteohormone erfassen lassen.

Die Bestimmung des menschlichen Wachstumshormons (human growth hormone = HGH) mit dieser Methode wurde erstmals 1962 von Utiger, Parker und Daughaday durchgeführt.

Die in dieser Arbeit zusammengefaßten Befunde und Werte sind erst durch die radioimmunologische Bestimmungsmethode in diesem Umfang und Meßbereich ermöglicht worden. Sie sollen als Beitrag zu neuroendokrinen Untersuchungen in der Geriatrie dienen.

A Allgemeiner Teil

I. Anatomie und Physiologie des Hypophysenvorderlappen-Systems unter besonderer Berücksichtigung des Wachstumshormons.

1. Chemische Struktur

Das menschliche Wachstumshormon (HGH = human growth hormone) ist ein Polypeptidhormon, das in seiner Aminosäuresequenz 1966 aufgeklärt wurde (Li et al, Li und Dixon). Es besteht aus 190 Aminosäuren, die an bestimmten Punkten über zwei Disulfidbrücken verbunden sind. Sein Molekulargewicht beträgt 21500. Das HGH ist streng artspezifisch, das bedeutet, daß es nur beim Menschen wirksam ist. So ist tierisches Wachstumshormon beim Menschen unwirksam, bis auf eine geringe Wirksamkeit des Primaten-Wachstumshormon.

2. Sekretion

Die Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone und damit auch des HGH erfolgt durch sog. Neurosekretion (Schally et al (1), Guillemin und Burgus). Die Nervenzellen der Hypothalamus- und Zwischenhirnkerne (Eminentia mediana, Nucleus arcuatus, Nucleus ventromedialis und das limbische System) bilden sog. Releasing-Factors, die mit Hilfe verschiedener Neurotransmitter den Nervenfasern entlang in die infundibulären Kapillargefäße des Hypophysen-Hypothalamus-Portalgefäßsystems abgegeben werden (Harris). Diese Kapillargefäße leiten sich von zwei oberen und zwei unteren aa. hypophyseae ab, die Hypophyse und Hypothalamus gleichzeitig versorgen. Das Portalsystem (Daniel) bildet dazwischen einen Kurzschluß, und damit ein Reservoir.

Über das Portalsystem steht der Hypophysenvorderlappenzelle eine konstante Menge von releasing-hormon zur Verfügung.

Die Hypophysenvorderlappenzelle ist als acido- oder eosinophile Zelle im HVL lokalisiert (Kracht und Hachmeister).

Sie benötigt zur Bildung von Wachstumshormon eine intrazelluläre Überträgersubstanz, das cyclische Adenosin "3'5' monophosphat (Schofield, Schultz), das mit Hilfe der Adenylcyclase gebildet wird (Steiner et al).

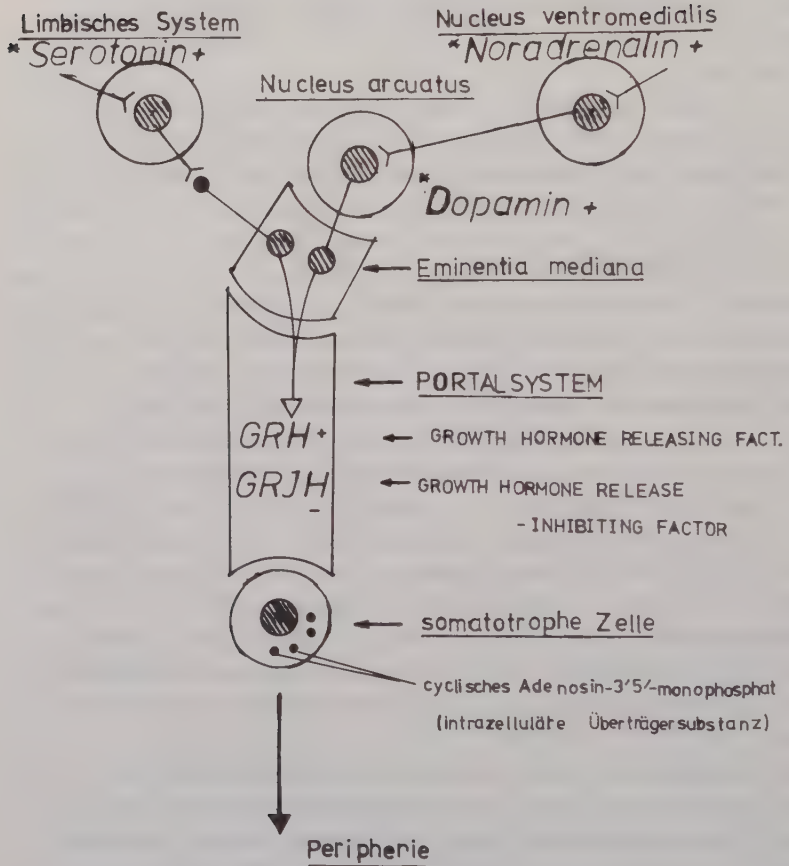
3. Diencephale Regulation

Neben dem Releasing Hormon, das inzwischen als Dekapeptid indentifiziert wurde (Schally und Arimura) und dessen Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen experimentell in vitro und in vivo belegt wurde (Deuben und Meites, Baylis et al) fand man auch einen GH-release-inhibiting-factor, der auch als Somatostatin bezeichnet wird (Burgus und Guillemin). Er stammt ebenfalls aus der eminentia mediana wie der releasing-factor, der im übrigen nicht nur die Sekretion, sondern auch die Synthese von HGH beeinflußt. Krulich und Mc Cann belegten experimentell die Wirkung beider Faktoren auf den Hypophysenvorderlappen (1969) (1). Es liegt also eine doppelte hypothalamische Regulation vor = sog. Steuerung (Krulich et al (2).

Zur Steuerung des HVL durch den Hypothalamus werden Katecholamine als sog. Neurotransmitter benötigt (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Histamin) Deren Bedeutung wurde von Blackard und Heidingsfelder 1968 erkannt. Die neurale Kontrolle des Hypophysenvorderlappen durch den Hypothalamus wurde von verschiedenen Autoren untersucht (Abrams et al, Martini et al) Daneben soll es nach Meites einen negativen Rückkoppelungsmechanismus zwischen dem Wachstumshormon selbst und dem Hypothalamus-Hypophysen-System geben.

DIENCEPHALE REGULATION

Steuerung der somatotrophen Zelle



**überwiegender Neurotransmitter (Katecholamin)*

graphische Darstellung modifiziert
nach Wiegelmann u. anderen Autoren

4. Periphere Regulation

Die periphere Regulation erfolgt in Form eines Regelkreises (Holzer).

Im Gegensatz zu den glandotropen HVL-Hormonen, die als Regelgröße ihr peripheres Zieldrüsenhormon haben (z.B. für Thyreotropes Hormon(= TSH) das Thyroxin) gelten für das Wachstumshormon metabolische Faktoren als Regelgröße, daneben das Wachstumshormon selbst mit negativer Rückkoppelung.

Die Stimulation der HGH-Sekretion kann nur bei intaktem Hypothalamus-Hypophysen-System erfolgen.

Es besteht also sozusagen ein doppelter Regelkreis

- a. zwischen Hypophyse und Hypothalamus
- b. zwischen Peripherie und Hypothalamus-Hypophysen-System

a. Kohlehydrat-Glukose-Wirkung und Rückkoppelung

Die weitaus größten Auswirkungen auf die Wachstumshormonsekretion haben Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels. Fasten und damit Blutzuckerabfall führt schon nach 12 Stunden zu einem Wachstumshormonanstieg bis auf Werte um 8 ng/ml. Roth et al (1) stellten einen Anstieg des HGH 15 bis 30 Minuten nach dem Erreichen des Blutzuckerminimums (induziert durch Insulin) fest, der über Stunden anhielt. Das war der Beginn des Insulinhypoglykämietests als Funktionstest des Hypophysenvorderlappens. Es zeigte sich bald, daß auch eine Steigerung des ACTH durch Hypoglykämie induziert wird (Greenwood et al), so daß ein Cortisolanstieg erfolgt, allerdings erst bei stärkerem Glukoseabfall. Glick wies 1970 nach, daß ein Blutzuckerabfall um 20 - 30 mg/100 ml genügt, um einen signifikanten Anstieg des Wachstumshormon zu bewirken, jedoch reicht er nicht aus für das ACTH, hierfür muß die Glukose stärker abfallen. Auch Tolbutamid bewirkt einen Wachstumshormonanstieg (Boden und Soeldner) über die entsprechende Hypoglykämie.

Andere, nicht insulininduzierte Hypoglykämien bewirken ebenfalls einen Anstieg des Wachstumshormons, schon bei geringfügigem Blutzuckerabfall (Hunter, Glick, Greenwood). Auch nach Glukosezufuhr, z.B. beim Glukosetoleranztest kommt es ca. 3 Minuten nach Einsetzen des reaktiven Blutzuckerabfalls zum Anstieg des Wachstumshormons (= 3 Stunden nach Glukosezufuhr z.B. bei 100g Glukose per oral) (Beck et al, Sandberg et al).

Dies wurde ebenfalls zu einem Funktionstest ausgenutzt. Es zeigte sich nun ein Wachstumshormonanstieg nicht nur bei akuter, sondern auch bei längerwährender Hypoglykämie. Ebenso steigt bei Störungen der Glukoseverwertung das Wachstumshormon an, dies läßt sich nach Applikation von 2 Desoxy-D-Glukose darstellen (Roth et al), die die Glukoseutilisation in der Zelle kompetitiv behindert. Man spricht von diabetogener oder insulinantagonistischer Wirkung des Wachstumshormon und meint admit die Herabsetzung der Glukosetoleranz und die verminderte Glukoseaufnahme in die Zelle (luft und Cerasi).

Klinisch wird daher ein bestehender Diabetes mell. durch das Wachstumshormon verschlechtert. Akromegaliepatienten leiden deshalb häufig an Diabetes mell.

Das Wachstumshormon hat aber auch einen insulinähnlichen Effekt, der darin besteht, daß innerhalb der ersten zehn Minuten nach i.v. Gabe von Wachstumshormon ein Glukoseabfall durch beschleunigtes Abtransportieren der Glukose aus dem Blut eintritt. Nach 120 Minuten läßt sich dann die diabetogene Wirkung in der Verschlechterung der Glukosetoleranz feststellen (Illig et al, Randle et al).

B. Lipide

Das Wachstumshormon hat eine lipolytische Wirkung. Die freien Fettsäuren steigen 2 Stunden nach Gabe von

Wachstumshormon im Plasma an (Grunt et al).

Für diese Wirkung wird ein lipidmobilisierender Teilfaktor des Wachstumshormons verantwortlich gemacht (Trygstad). Durch die Mobilisation und Verbrennung der freien Fettsäuren wird Glukose eingespart, aber auch die für die Glukoneogenese sonst erforderlichen Aminosäuren.

j. Aminosäuren

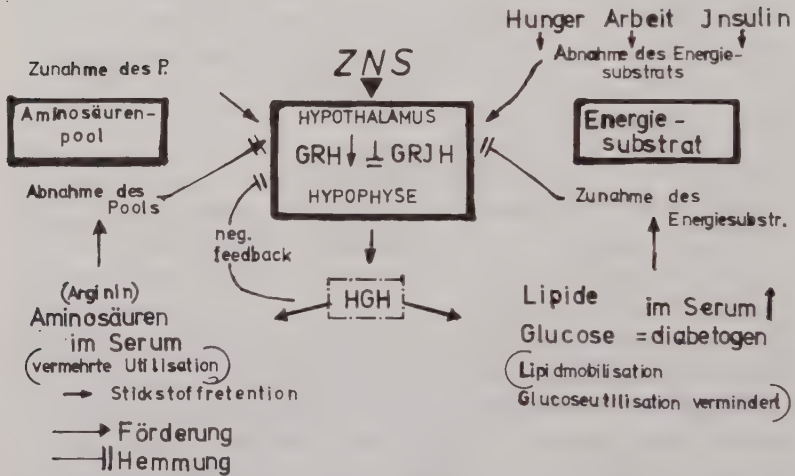
Aminosäuren stimulieren die Wachstumshormonsekretion. Dies wird genutzt beim Argininstimulationstest, der ähnlich aussieht wie der Insulinhypoglykämietest (Raiti et al). Auch Proteinzufuhr steigert die HGH-Sekretion (Raben, Bray et al).

Die Proteinsynthese wird durch HGH gefördert, indem sie durch gesteigerten Aufbau von Ribonucleinsäuren und vermehrte Einschleusung von Aminosäuren in die Zelle ausgelöst wird (Korner). Andererseits steigert gerade die Abnahme körpereigenen Proteins, wie beim Hunger, die HGH-Sekretion, bekannt beim Kwashiorkor-Syndrom (Pimstone)

b. Wachstumswirkungen

Der vermehrte Einbau von RNS und Aminosäuren in die Zelle dient nicht nur der Proteinsynthese, sondern auch dem Wachstum. HGH bewirkt eine Zunahme von Zellzahl und Zellgröße, insbesondere der Muskulatur; Kalium und Phosphate werden kräftig retiniert als Folge der Zunahme von Protoplasma beim Wachstum. Kalzium wird vermehrt im Urin ausgeschieden, im Serum bleibt es jedoch konstant (Prader et al). Das HGH fördert auch das Organwachstum, bekannt bei der Akromegalie als Visceromegalie.

Regelkreisskizze (modifiziert nach Wiegelmann,
Habilitationsschrift, 1973)



5. Einflüsse auf die GHG-Sekretion

a. Tageszeiten

Tagesrhythmische Schwankungen des GHG-Spiegels, mit einer deutlichen Erhöhung in der Nacht, wurden von Quabbe et al festgestellt, ebenso von Alford.

Ähnliche Tagesrhythmen sind auch für andere Hypophysenvorderlappenhormone festzustellen (de Costre et al für Thyroxin, Alford et al für Thyroid-stimulierendes Hormon, GHG und Cortison). Wodurch dies bedingt ist, wird noch diskutiert.

Es kommen in Frage:

1. Endogener Rhythmus (Takakashi et al)
2. Änderungen der Stoffwechsellage (van der Laan et al)
3. Aufhebung der zentralen Hemmung der höheren Hirnschnitte während Schlaf und Narkose (von Werder et al, Mace et al).

b. Lebensalter

Der Einfluß des Lebensalters ist mehrfach untersucht worden, gründlich jedoch nur bis zum 60. Lebensjahr (Vidalon et al, Pecile et al).

Neugeborene weisen einen deutlich erhöhten HGH-Spiegel auf (Glick et al (2)), Frühgeborene in den ersten Wochen sogar sehr hohe. Im allgemeinen haben Kinder bis zum 4. Lebensjahr höhere Spiegel als Erwachsene, ein zweiter leichter Anstieg erfolgt in der Pubertät.

Nach Roth et al (2) scheint es keine Unterschiede im HGH-Spiegel von der Pubertät bis zum hohen Alter zu geben. Erst durch neuere Untersuchungen ergeben sich Hinweise, jedoch keine direkten Beweise, daß der HGH-Spiegel im Alter abfällt.

(Vidalon et al, untersuchten Frauen im 5. und 6. Lebensjahrzehnt, Pusch und Wegener verglichen 1970 30jährige mit 60jährigen beiderlei Geschlechts.)

Vergleichbar ist dies Verhalten mit dem Abnehmen der TSH-Stimulierbarkeit durch TRH (Wenzel et al, Wagner et al) Schon Bürger fand 1947 eine Gewichtsabnahme der Hypophyse, eine Abnahme des Testosteronspiegels im Alter bei Männern wird von Kley et al festgestellt, die aber nicht Folge der Einschränkung der Hypophysenvorderlappenfunktion sein soll, sondern auf Kosten der Testosteron-Östrogenverschiebung stattfindet.

c. Geschlecht

Geschlechtsunterschiede des HGH sind ebenfalls umstritten. Während manche Autoren für Frauen höhere Werte fanden (Unger et al, Frantz und Rabkin (2)), stellten andere Autoren diesen Unterschied nicht fest (Glick et al (2), Greenwood et al).

d. Körpergewicht

Der Einfluß des Körpergewichtes zeigt sich in einer Verminderung der HGH-Reaktion nach Fasten bei Übergewichten unabhängig von der Dauer des Fastens (bis zu 60 Tagen) (Roth et al, Vidalon et al, Beck et al)

e. Körperlicher und psychischer Stress

Körperliche Aktivität steigert die HGH-Sekretion ebenso wie Stress (z.B. Operationsstress, selbst unter Glukosezufuhr, wie bei Operationen üblich) (Schalch, Roth et al, Yalow u.a.)

Die Stimulation des HGH gilt dabei als unspezifisch, über das ZNS wirkend.

f. Andere Hormone

Nach Frantz, Rabkin und Hartog et al haben Cortikosteroide einen suppressiven Effekt auf die HGH-Sekretion. Östrogene sollen den gegenteiligen Effekt haben (Frantz, Rabkin), wobei sie die periphere Wirkung des HGH herabsetzen sollen (Vidalon).

Adrenalin hat nach Roth et al keinen stimulierenden Effekt. Glukagon i.v. gegeben hat eine HGH-erhöhende Wirkung. Dies nutzt man beim Glukagontest, der ähnlich wie der Insulintoleranztest als Funktionstest genutzt wird.

II. Pathophysiologie des Hypothalamus-Hypophysen-Systems

1. Hypophysentumoren

- a. hormonaktive (Wachstumshormon-Überproduktion)
- b. hormoninaktive

1a. Hormonaktive Tumoren

Bevor es bei endokrin wirksamen Tumoren der Hypophyse zum Anstieg der glandotropen Hormone kommt, ist schon der HGH-Spiegel im Serum erhöht und es gibt Anzeichen einer entsprechenden Auswirkung (Franchimont)..
Hieraus ergibt sich, daß die Messung des HGH schon frühzeitig, vor anderen Messungen, Hypophysentumoren erfaßt. Kommt es zu einer autonomen Mehrsekretion von HGH, so liegt als Ursache meist ein isoliert HGH-produzierendes Adenom der Hypophyse vor, selten Hypophysenvorderlappen-Hyperplasien vom Mischtyp (Wiegelmann u.a.) (eosinophil und chromophob)

Bei beiden Erkrankungen steht die HGH-Überproduktion im Vordergrund.

Tritt dies vor dem Epiphysenschluß ein, so kommt es zum sog. Gigantismus, einem Riesenwuchs mit Betonung der Akren. Nach dem Epiphysenschluß kommt es zum Bild der Akromegalie. Klinisch hervorstechend sind dabei die Vergrößerung der Akren und Nasen- bzw. Gesichtsweichteile, die Betonung der Hautfalten und die verstärkte Behaarung. Symptome für die Patienten sind die Zunahme der Schuh- und Handschuhgrößen und das Engerwerden des Eheringes.

Es bildet sich eine Prognathie und Hyperglossie aus, die zu einer nasalen Sprache führen. Die Supraorbitalwülste werden dicker. Der Patient bekommt ein Salbengesicht, infolge vermehrter Talgproduktion und schwitzt übermäßig. Er klagt wegen lokaler Verdrängungserscheinungen in der Sella und am Tractus opticus über Kopfschmerzen, es kommt zu Skotomen, Gesichtsfeldausfällen und Scheuklappenblindheit.

Durch Retention von Natrium, Kalium, Phosphat und Chlor bilden sich Oedeme aus. Die Eingeweide nehmen an Volumen zu, insbesondere das Herz infolge Muskelwachstum. Meßbare Veränderungen ergibt die Röntgendiagnostik: Sellavergrößerung, Verdickung des Fersenpolsters über 22 mm, hypertrophe Arthrosis der Kniegelenke, Bandscheibenvergrößerungen und akromegaler Rosenkranz, d.h. die Verknöcherung der Rippenknorpel, die zur Brustkyphose führt.

Nach Althoff, Beyer und Schöffling und nach Labhardt und anderen Autoren ergibt sich eine Rangfolge der Symptome der aktiven Akromegalie in der Häufigkeit: (Tabelle vorrangig geordnet für die Geriatrie)

I. Symptome der Raumforderung:

(selläres und supraselläres Wachstum)

1. Kopfschmerz
2. Gesichtsfeldausfall, Sehstörungen
(Chiasmasyndrom)
3. Sinus-cavernosus-Syndrom
4. Okulomotorius- und Abduzensparese

II. Stoffwechselsymptome

1. Gewichtszunahme und Akrenausbildung
(anaboler Effekt)
2. Kohlehydratstoffwechselstörung
 - a. latenter Diabetes mell.
 - b. manifester Diabetes mell.
(Hyperinsulinismus)

III. Störung der Resthypophyse

Irritation und Konpression führt zu Hyperthyreose
(Struma)

Panhypopituitarismus

Polydipsie, Polyphagie

Die Mehrzahl der Akromegalen weisen eine Glukosetoleranzstörung auf. Die Ursache liegt höchstwahrscheinlich in einem sog. Gegenregulationsdiabetes (Ulrich et al 1974). Bei dem Gegenregulationsdiabetes handelt es sich entweder um den direkten Insulinantagonismus oder um periphere metabolische Auswirkungen (z.B. Glukoseerhöhung im Serum bzw. verminderte Utilisation, s.S. 5 u. 6)

Bei den akromegalen Diabetikern finden sich neben den erhöhten HGH-Spiegeln auch erhöhte Insulinspiegel.

Dies bedeutet, daß die B-Zellen intakt sein müssen.

Häufig, nicht immer normalisiert sich die diabetische Stoffwechsellage nach Normalisierung der HGH-Spiegel bei ausreichendem Therapieerfolg. Laborchemische Untersuchungen weisen eine Erhöhung des Serumphosphors über 4,5 mg% (um 16⁰⁰ Uhr) auf, bei meist erhöhter alkalischer Phosphatase und vermehrter Calciumausscheidung im Urin.

Auch das Hydroxyprolin wird vermehrt ausgeschieden, nach Lepszy 1976 dient die Hydroxyprolinurie als diagnostisches Kriterium. Das Hydroxyprolin stammt aus dem Kollagenstoffwechsel, der vom HGH abhängig ist. Die Stickstoffbilanz wird infolge vermehrter Proteinsynthese positiv (Illig et al) (s. S. 6)

Die klinische Diagnose der Akromegalie erfolgt durch die Messung des HGH-Spiegels und die Feststellung der Glukosestoffwechselstörung. Der HGH-Spiegel ist unter Nüchtern- und Ruhebedingungen (nach 12 Stunden Fasten) bei allen Akromegalen, die floride erkrankt sind, übernormal, d.h. über 5 ng/ml (Glick, Roth, Wiegelmann, Nieschlag, nach Althoff über 10 ng/ml)

Ein falsch positiver = hoher Wert wird durch den Glukose-suppressionstest eliminiert, da bei Akromegalen der HGH-Spiegel nicht auf Normwerte absinkt wie bei Normalen (Wiegelmann, Earll et al).

Die weitere diagnostische Abklärung erfolgt dann durch den Insulintoleranztest (Roth et al 1965).

Hierbei zeigten sich zwei Haupttypen der Akromegalen, die sog. responders und die non responders (Glick et al, v. Werder).

Ähnliches gilt auch für den Glukosetoleranztest.

Bei Gabe von Insulin (0,1 E pro kg KG Alt-Insulin) erfolgt beim responder-Typ ein noch weiterer Anstieg des schon erhöhten HGH-Spiegels, ähnlich wie beim Gesunden. Beim non responder-Typ erfolgt keine Reaktion, sondern eine sog. Sekretionsstarre. Man erklärt sich diesen Vorgang damit, daß beim ersten Typ die Akromegalie hypophysär erzeugt wird, während sie beim zweiten Typ sekundär, d.h. hypothalamisch in Gang gesetzt wird (Althoff et al, Beck et al, Boden et al, Solbach).

Die Hypophyse soll beim Adenom also noch stimulierbar sein, beim Hypothalamusschaden nicht mehr stimulierbar sein.

Beim Hypothalamustyp kommen wiederum zwei Ursachen in Frage:

- a. Mehrsekretion von GHRF (Growth Hormone Releasing factor)
- b. Verminderung von GHIRF (Growth Hormone Release inhibiting factor) (v. Werder, Schwarz)

Nach Bottermann liegt der Durchschnittswert des HGH für Akromegale bei 61,33 ng/ml, für Normalpersonen bei 2,34 ng/ml.

Die Therapie der Akromegalie teilen sich drei medizinische Gebiete:

1. Strahlentherapie
2. Chirurgische Therapie
3. Medikamentöse Therapie

Zu 1: a. Röntgenbestrahlung (Franchimont 1969)
b. Protonenbestrahlung
c. Yttriumimplantation (Greenwood 1965)

Zu 2: Totale oder selektive Hypophysektomie bzw. Adenomextirpation.
Stereotaktische Maßnahmen (Kryochirurgisch)

Zu 3: Medroxyprogesteronacetat, neuerdings auch Bromocriptin, das die Dopaminrezeptoren im Neostriatum aktivieren soll (Sanchev et al).

Die chirurgische Therapie ist vor allem angezeigt bei Hirndruck, Chiasma- und cavernosus-Syndrom.

1b. Hormoninaktive Tumoren

a. Chromophobes Adenom

Das chromophobe Adenom ist ein hormoninaktives Adenom der Hypophyse, es verursacht als erstes endokrinologisches Symptom, durch lokale Verdrängung, eine Einschränkung der HGH-Sekretion, noch vor der Gonadotropinsekretion (Niemann). Dennoch können Impotenz und Amenorrhoe als Symptom schon bestanden haben. Nach Landon et al 1966 und Nieschlag et al 1971, bietet sich die Messung des HGH als empfindlicher Indikator für die Feststellung eines chromophoben Adenom an. Da jedoch die Basalwerte sich von denen Gesunder nicht unterscheiden, muß ein Insulintoleranztest durchgeführt werden, in dem gar kein oder ein nur sehr schwacher Anstieg des HGH erfolgt.

Ergänzt werden diese Befunde durch Röntgen der Sella und die neurologisch-ophtalmologischen Befunde, wie z.B. Visuseinschränkungen.

Nach Solbach 1969 und Nieschlag 1971 sind Sellavergrößerung und ophthalmologische Ausfälle regelmäßig.

B. Kraniopharyngeom

Das Kraniopharyngeom tritt vorwiegend in den ersten beiden Lebensjahrzehnten auf, sitzt meist suprasellär und weist Kalkeinlagerungen auf (Solbach 1969).

Es ist wie das chromophobe Adenom endokrin stumm.

In 15- 30% der Fälle weisen die Patienten einen Diabetes insipidus auf. Auch beim Kraniopharyngeom zeigt sich eine verminderte HGH-Reaktion beim Insulintoleranztest, auch der HGH-Basalwert ist erniedrigt (Wiegelmann).

2. Nicht tumorbedingte HVL-Insuffizienz

Bei nicht tumorbedingten HVL-Insuffizienzen kommen vor allem Infektionen und Traumen in Betracht. Ein isolierter Mangel an einzelnen HVL-Hormonen als Folge von Infektionen oder Traumen ist außerordentlich selten. Im allgemeinen kommt es zum Ausfall mehrerer Funktionen.

Der Diabetes insipidus, als Hypophysenhinterlappenerkrankung ist relativ häufig mit Hypophysenvorderlappenschädigung verbunden (Solbach).

Man spricht von Panhypopituitarismus, wenn Gonadotropine ausfallen und sekundäre Hypothyreose und sekundäre NNR-Insuffizienz eintreten.

Nach Solbach sind als Ursache der infektionsbedingten HVL-Insuffizienzen vor allem Virusinfektionen, Tuberkulose, M. Boeck und Thrombophlebitis des sinus cavernosus zu nennen, aber auch Gefäßverschlüsse und Nekrosen.

Nach Pickardt und Fahlbusch gibt es zudem eine sekundäre HVL-Insuffizienz bei Hypothalamusschäden.

3. Endokrine Störungen

a. Hypothyreose

Bei Hypothyreose und Myxödem im Kindesalter wird das Längenwachstum und die Skelettentwicklung beeinträchtigt. Gibt man Schilddrüsenhormon, so erfolgt eine Knochenreifung und ein Längenwachstum, letzteres bleibt jedoch bei gleichzeitigem Mangel an HGH hinter der Knochenreifung zurück. Das Längenwachstum wird somit vor allem durch HGH-Mangel beeinflusst. Diskutiert wird eine zentral bedingte Erniedrigung der HGH-Produktion bei gleichzeitig gesteigerter TSH-Bildung (Braumann, Corvilain 1968) Der sog. hypophysäre Minderwuchs tritt in der Regel nicht isoliert auf. Meist liegt ein Hypopituitarismus vor. Der kindliche Minderwuchs hat zudem meist eine HGH-Minderreaktion zur Ursache, auch wenn der HGH-Spiegel zunächst normal erscheint.

b. Diabetes mellitus

Die Beziehung zwischen Diabetes mell. und HGH wurde unter dem Kapitel Akromegalie beschrieben (s.S. 13)

1920 macht Houssay den klassischen Versuch, indem er durch Hypophysektomie einen bestehenden Diabetes mell. abschwächte. Ursache ist der Ausfall der insulinantagonistischen Wirkung des HGH, die den Diabetes verstärkt. Bei HGH-Mangel kommt es infolge Fehlens der Lipolyse nicht zur Ketoazidose, so daß beim diabetischen Koma, bei gleichzeitigem HGH-Mangel, ein hyperosmolares Koma eintritt. Nach Glick et al ist zwar der HGH-Spiegel beim Diabetes mell. Nichtakromegaler normal, die HGH-Reaktion auf entsprechende Reize jedoch nur nach Therapie normal. Wenn aber bei erhöhtem Glukosespiegel ein normaler HGH-Spiegel vorliegt, so ist er relativ zu hoch. Dies wird damit erklärt, daß nicht der Blutglukosespiegel regulativ auf die HGH-Abgabe wirkt, sondern die Glukoseutilisation, vor allem in dem Regulationszentrum im Zwischenhirn, die ja wiederum insulinabhängig ist.

4. Sekretions- und Stoffwechselstörungen

- a. Übergewicht
- b. Hungerkachexie
- c. Anorexia nervosa
- d. chrön. Hepatitis

Zu a. Schon Roth stellte 1963 bei Übergewichtigen eine verminderte bis nicht vorhandene reaktive Sekretion auf prolongiertes Fasten hin fest.

Bei Insulinprovokation kommt es zwar zu einem HGH-Anstieg (Beck 1964), aber zu einem verminderten.

Zu b: Im Hunger kommt es neben dem Anstieg der freien Fettsäuren auch zu einem Anstieg des HGH (Merimee, Fineberg) Bekannt ist seit langem, daß beim Kwashiorkor-Syndrom eine HGH-Mehrsekretion vorhanden ist, die nach Proteinzufuhr nachläßt, nicht jedoch auf Kohlehydratzufuhr allein.

Zuc: Bei der Anorexia nervosa handelt es sich um eine psychosomatische Erkrankung, die durch eine psychische Fehlhaltung hervorgerufen wird. Es kommt dabei zu schweren Formen der Unterernährung, bis zur Kachexie.

Im Gegensatz zur noralen Hungerkachexie ist jedoch meist die körperliche Aktivität erhalten und bei den Laborwerten fällt ein normales Gesamt-Eiweiß und normaler Albumingehalt auf, während die übrigen Laborwerte denen der Hungerkachexie gleichen. Es besteht ein Hypometabolismus, Neigung zu Hypoglykämien und Insulinempfindlichkeit. Außer der möglichen Amenorrhoe lassen sich jedoch keine hormonellen Ausfälle feststellen, dies im Gegensatz zum Hypopituitarismus bedingten Hungerzustand.

Während bei der Hungerkachexie die HGH-Spiegel erhöht sind, sind unterschiedliche HGH-Spiegel bei der Anorexia festzustellen.

Meist jedoch sind die Ruhespiegel und die Hypoglykämie-reaktion erniedrigt (Landon, Pfeiffer und Melani, Bethge, Wiegelmann).

Zu d: bei der aktiven chronischen Hepatitis soll das HGH nach Beck (1969) einen paradoxen Anstieg erfahren. Dies wäre mit einem verminderten Abbau zu erklären.

III. Endokrinium im Alter

Bislang liegen nur wenig Untersuchungen über das inkretorische Regulationssystem vor. Die meisten Untersuchungen beschränken sich auf Untersuchungen über Einzelorgane des Hormonsystems. Dies erschwert eine klare Abgrenzung spezifisch altersbedingter Veränderungen der endokrinen Organe.

Während man früher dem Altern des Endokriniums noch eine Schlüsselstellung für das Altern an sich zuerkennen wollte (Bartelheimer 1954), so wußte man doch relativ wenig über die biologischen Vorgänge des Alterns an den einzelnen endokrinen Organen.

Unter Altern verstehen wir das Fortschreiten der Zelldifferenzierung bei zunehmender Unfähigkeit zu undifferenzierten Zuständen zurückzukehren, trotz erhaltener Zellteilungsfähigkeit (Curtis 1968). Somit ist also auch ein Kleinkind dem Säugling gegenüber gealtert.

Die innersekretorischen Drüsen bestehen aus den differenzierten Funktionszellen und der Interzellulärsubstanz (Kollagene, retikuläre elastische Fasern).

Altersveränderungen treten zunächst vorwiegend am Kollagen auf und an anderen Bindegewebsteilen. Eine Abnahme des Organgewebes allein wurde schon als Altern angesehen (Bürger 1947). Da aber Funktionsgewebe häufig durch Bindegewebe ersetzt wird, kann im eigentlichen Sinne erst die Abnahme des spezifischen Gewebes als Altern angesehen werden. Hauptveränderungen der inkretorischen Zelle im Alter sind intrazelluläre Fett- und Pigmenteinlagerungen, Vakuolenbildung, Abnahme der Kern-Plasma-Relation und größere Variabilität und Inhomogenität der Zellordnung. Die Veränderungen des Kerns unterliegen großen Schwankungen, so daß Kernveränderungen schwer zu bewerten sind.

Die Abnahme der Mitosehäufigkeit in der Hypophyse ist ein typisches Alterskriterium, vor allem bei den Funktionszellen. Morphologische Altersveränderungen der Struktur der Hypophyse bestehen in der Veränderung des Zellbestandes, Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, Zunahme der chromophoben Zellen bei gleichzeitiger Verdrängerung der eosinophilen Zellen, auf deren Kosten Zunahme der basophilen Zellen (Gonadotropine) (Arendt) (von manchen Autoren nur für Frauen postuliert).

Entwicklung von Mikroadenomveränderungen an Zwischenhirnkernen, Hinterlappen und Neurosekretion.

Die Angaben über die Verteilung der chromophoben, eosinophilen und basophilen Zellen zueinander sind widersprüchlich. Bei altersbedingten Gefäßveränderungen (erhebliche Arteriosklerose, Hypertonie und Arteiosklerose der Niere) beobachtet man jedoch eine Zunahme der basophilen Zellen in der Hypophyse.

Die glandotropen, basophilen Zellen sollen bei Frauen mit Beginn des Klimakteriums an Zahl zunehmen.

Das Wissen über die eosinophilen Zellen in der Hypophyse des alten Menschen ist noch geringer als das über die Basophilen. Manche Autoren beschreiben eine Abnahme der eosinophilen Zellen, während andere eine Zunahme bei gleichzeitiger Abnahme der chromophoben Zellen beschreiben. Auffallend ist bei allem Widerspruch die häufig wiederkehrende Beschreibung der Zunahme der basophilen Zellen bei Frauen über 50 J. In älteren Hypophysen finden sich häufiger Mikroadenome und Hyperplasien. Alt ist allerdings relativ gemeint, denn die meisten Adenome finden sich in den Hypophysen der 40 bis 60jährigen.

Altersveränderungen am Zwischenhirn:

Veränderungen treten an den nuclei basalis, tuberomammillaris, supraopticus und paraventricularis auf.

Am nucleus basalis tritt als normale Altersinvolution Tigrolyse auf und Lipofuscineinlagerungen, in den Zellen des supraopticus und paraventricularis, die nach Bargmann

Neurosekretion morphologisch erkennen lassen, vollzieht sich keine wesentliche Altersveränderung.

Funktionelle Veränderung: (nach Schmidt)

Das Somatotropin wird in den α -Zellen (Bargmann), die etwa 40% des gesamten Vorderlappen ausmachen, gebildet.

Der Gehalt an Hormonen ist bei älteren Hypophysen nach diesem Autor unverändert, eine Hormonabnahme im Blut nicht nachgewiesen. Bei den Gonadotropinen gibt es einen deutlichen Anstieg bei Frauen über 60 J. mit gleichbleibenden Niveau. Bei Männern steigen die Gonadotropine erst nach dem 60. bis 70. Lebensjahr allmählich. Ein geringer Aktivitätsverlust bei über 80jährigen wurde festgestellt

IV. Pathophysiologie von Zwischenhirn und cerebralen Erkrankungen, die einen Einfluß auf das Hypothalamus-Hypophysen-System haben können.

Die Auswirkungen pathophysiologischer Vorgänge bei cerebralen Erkrankungen auf das Hypothalamus-Hypophysen-System sollen an dieser Stelle erörtert werden.

Nach Erbslöh (1968) kommt es in gewisser Regelmäßigkeit im hohen Alter zur Atrophie der grauen Substanz in bestimmten Arealen. Dadurch ergeben sich bestimmte Verhaltensmuster. So soll das motorische Verhalten des "Tattergreises" mit einer Atrophie

- a. des Pallidum- und Thalamuszentrums = Bradykinese und Bewegungsverarmung einhergehen, außerdem entsteht
- b. durch Atrophie des Nucleus basalis, des Broca-schen Diagonalbandes und des Hippocampus als Teile des limbischen Systems Bradyphrenie und Nachlassen der Merkfähigkeit.
- c. Die Atrophie der Purkinjezellschicht, Nuclei dentati und unteren Oliven, ebenfalls als Teile des limbischen Systems, führt zur motorischen Zielunsicherheit.

Alterskrankheiten des Cerebrum:

- a. Die senile Demenz ist eine Altersatrophie der Ganglienzellen. Gegenüber den physiologischen Altersveränderungen sind typische Altersveränderungen und Alterssymptome stärker ausgeprägt. Verbunden mit atrophischen Veränderungen des Gehirns können kreislaufbedingte Läsionen (Cerebralarteriensklerose) und dadurch encephalomalacische Erweichungsherde (besonders auch in den Stammganglien) auftreten, die zu extrapyramidalen Ausfällen führen.

- b. Bei der Cerebralarteriensklerose mit Hirnabbauerscheinungen handelt es sich um die Sklerose der kleinen Hirngefäße mit Umgebungszellschwund. So entstehen gelegentlich nach apoplektischen Insulten, durch Blutung oder Nekrosen, postapoplektische Demenzen.
- c. Beim apoplektischen Insult resultieren häufiger resistierende Hemiparesen durch Bahnläsionen der inneren Kapsel, die zum Thalamus in direkter Nachbarschaft steht. Ursache ist eine Blutung oder Ischämie meistens im Gebiet der a. cerebri media, wobei gelegentlich auch das Striatum betroffen sein kann. Immerhin ergibt sich ein direkter Zusammenhang zum Hypothalamus-Hypophysen-System.
- d. Präsenile Demenz: M. Alzheimer
M. Pick

Der M. Alzheimer und der M. Pick sind Erkrankungen des 4. und 5. Lebensjahrzehnt. Die Hirnatrophie ist erheblicher als bei der Cerebralsklerose (Kloos). Man findet die bekannten senilen Plaques und Alzheimerschen Fibrillen. Beim M. Pick werden diese morphologischen Substrate nicht gefunden. Beiden Erkrankungen ist jedoch gemeinsam der Teilausfall des limbischen Systems (Kaeser). Man findet eine affektive Verödung, orale Tendenzen, sowie Hyperphagie und abnorme Eßgewohnheiten, gesteigertes und unkontrolliertes Sexualverhalten sind möglich. Die Bedeutung des limbischen Systems in diesem Zusammenhang läßt sich kurz wie folgt darstellen:

1. Das limbische System dient als viscerales Gehirn und Affektzentrum.
 2. Die Neurokontrolle der Hypophyse durch das limbische System wurde bereits erwähnt. Siehe auch graphische Darstellung S. 4.
- e. Ebenfalls betroffen ist das limbische System beim Korsakow-Syndrom. Hier findet man einen verhältnismäßig isolierter Untergang der corpora mamillaria.

f. Parkinson-Syndrom

Die Paralysis agitans stellt eine Erkrankung des Pallidum, des Striatum und der substantia nigra dar. Die Ursachen können verschieden sein, meist ist der Parkinsonismus jedoch arteriosklerotisch bedingt.

Biochemisch handelt es sich um eine Dopaminverarmung des Striatum, des globus pallidus und vor allem der substantia nigra, die infolge des Untergangs melaninhaltiger Zellen abgeblaßt ist.

Für die Akinese macht man die Dopaminverarmung und Noradrenalinverarmung des Striatum verantwortlich, für den Tremor die des nucleus ventrolateralis (Pletscher)

Diese Kerne stehen mit dem Cortex und dem Hypothalamus in Verbindung. Die Rolle des Dopamin und des Hypothalamus für die Hypophyse wurde bereits erwähnt (s. auch graph. Darstellung S.34)

g. Alterskachexie

Mit dem Begriff der Alterskachexie wird die auch als Anorexia senilis bezeichnete Symptomatik beschrieben, die ursächlich mit dem mangelnden Durst- und Hungergefühl und der Fehl- und Mangelernährung zusammenhängt.

Ein Fehlen des Durst- und Hungergefühles, wie auch die Steigerung der Freßlust als Gegenteil, gilt ebenso wie Schlafstörungen, wie z.B. Schlafsucht oder Schlaflosigkeit als Ausdruck der Störung des Zwischenhirn-Hypothalamus-Systems (Stertz, Mertz)

Nach Sturm handelt es sich dabei vorwiegend um eine Störung in den Basalganglien und dem limbischen System. Für diese Krankheit liegen Untersuchungen vor (Falck und Nell) Ein Zusammenhang zwischen zentraler Appetitfehlsteuerung und hypothalamischer Schädigung ist anzunehmen. Inwieweit bei der Alterskachexie Veränderungen des HGH-Stoffwechsels (als Folge der hypothalamischen Schädigung) vorhanden sind, ist bisher nicht bekannt. •

Geht man nur von der Hungerkachexie als führendes Symptom aus, so müßten wir HGH-Spiegel über der Norm erwarten (s.S. 6) Legen wir aber primär eine Störung des Zwischenhirns zugrunde, so erwarten wir infolge mangelnder Hypophysenstimulierung subnormale HGH-Spiegel.

Bei der echten Alterskachexie müßten also die HGH-Werte unter der Norm liegen.

2. Therapie der Alterskrankheiten

Eine spezielle Therapie der Alterskrankheiten gibt es nicht, da es sich bei den Alterskrankheiten des ZNS um Ausfalls- und degenerative Erkrankungen handelt.

Somit bleibt im wesentlichen nur die Behandlung der führenden Symptome und die Führung des Patienten mit Hilfe der Psychotherapeutika.

Die Behandlung von Symptomen der senilen Demenz und der Cerebralarteriensklerose erfolgt häufig mit Carbamazepin und Diazepamabkömmlingen, mehr noch mit Neuroleptika, wie Haloperidol.

a. Carbamazepin

Während Braunhofer und Ziche den klinischen Verdacht äußerten, daß Carbamazepin bei Akromegalie wirksam sei, wurde dies von Ullrich und v. Werder nicht bestätigt. Neuerdings wurde von Syvälahti und Kanto ein Anstieg des HGH nach Diazepam-Gaben gesehen. Dieser Anstieg erfolgte jedoch nur nach parenteraler Diazepamzufuhr. Danach soll der Umsatz von Noradrenalin und Dopamin im Zwischenhirn gehemmt werden (Vermutung). Eine Diazepam-Dauertherapie wurde nicht untersucht. Aus den gleichen Untersuchungen geht ein angeblich dämpfender Effekt auf das HGH von Neuroleptika aus.

b. Neuroleptika (Chlorpromazin, Haloperidol) zeichnen sich durch Verstärkung des Katecholaminsatzes im Gehirn aus. Dies würde über eine Abnahme des Katecholaminreservoirs zu einer HGH-Dämpfung führen müssen.

Kleinberg dagegen nutzte die Gabe von Chlorpromazin sogar zu einem Funktionstest für den Hypophysenvorderlappen, da es zumindest die Prolactinsekretion anregen soll. Der antagonistische Effekt der Neuroleptika zu Antiparkinsonmittel ist bekannt.

c. Antiparkinsonmittel

Als Antiparkinsonmittel kommen in der Regel atropin-ähnliche Stoffe zur Anwendung (z.B. Scopolamin).

Als neuere Therapie wird L-Dopa verwendet. Die theoretische Grundlage für diese Therapie war die Feststellung, daß Dopamin selbst nicht für die Therapie in Frage kommt, da es die Blut-Liquorschranke nicht passiert (Pletscher). Die Vorstufe aber, das L-Dopa, beseitigt die Dopaminverarmung in der Substantia nigra und in den Zwischenhirn-Hypothalamuskernen. Es lag nahe, die Auswirkungen der L-Dopa-Therapie auf den Hypophysenvorderlappen zu kontrollieren (Geser et al, v. Werder). Zahlreiche Untersuchungen mit i.v. und oralen Gaben von L-Dopa wurden vorgenommen (Boyd et al, Souvatzoglou, de la Fuente et al).

Die meisten Autoren glaubten einen HGH-Anstieg nach Gabe von L-Dopa gesehen zu haben, während Chiodini et al 1974 einen inhibitorischen Effekt dopaminerger Stimulation bei Akromegalen fand, v. Werder verzeichnete 1975 zumindest keinen Anstieg, aber gleichzeitig eine Prolactinhemmung.

(Der Einfluß des Hypothalamus ist für das Prolactin überwiegend hemmend.)

Tricyclische Antidepressiva

Die tricyclischen Antidepressiva sollen nach Kuschinsky und Haase ihre Wirkung durch Hemmung der Brenzkatechinaufnahme in die Zelle entfalten. Dadurch wird die Konzentration an Katechinaminen im Extrazellulärraum erhöht. Neben der antidepressiven Wirkung gibt es atropinartige Nebenwirkungen, in der Peripherie zusätzlich eine Verstärkung der adrenergen Wirkung. Es handelt sich also um eine neurovegetative Wirkung.

Am ZNS gibt es bei Überdosierung Pyramidenbahnsymptome, Reflexsteigerungen, vor allem nach längerer Anwendung.

Nuran^R(Cyproheptadin)

Cyproheptadin ist als Serotoninantagonist bekannt, früher daher zur Therapie von Migräne eingesetzt (Periactinol)^R. Die Nebenwirkungen der Serotoninantagonisten bestehen hauptsächlich in Gefäßwirkungen: Angina pectoris, Hypertonie. Cyproheptadin hat zusätzlich antihistamin- und atropinähnliche Wirkungen: trockener Mund, Schwindel, Nausea. Es kann daher auch als Antiallergicum angewendet werden. Neuerdings wird Cyproheptadin als appetitanregendes Mittel verabreicht. Die positive Wirkung auf die Gewichtszunahme und den Appetit im Bereich der Geriatrie haben Falck und Nell 1972 nachgewiesen.

Der Einfluß von Cyproheptadin auf den Hypothalamus und die Hypophyse (serotoninantagonistische Wirkung) wurde von Bivens 1973 untersucht. Er sah eine Hemmung der HGH-Sekretion bei Akromegalen im Insulinhypoglykämietest. Winkelmann et al stellten ebenfalls einen Abfall der HGH-Spiegel unter Cyproheptadin fest.

Anabolika

Anabolika sind Testosteronderivate bzw. Androgene, die neben einem geringen androgenen einen stärkeren anabolen Effekt haben. Ihre anabole Wirkung ist nicht bestritten.

Nebenwirkungen, wie z.B. Stimmveränderungen bei Frauen sind für die Geriatrie wohl zu vernachlässigen (Falck) Ihren therapeutischen Einsatz findet man vor allem zur Behandlung von muskulären Abbauerscheinungen. Über die Auswirkung von Anabolika auf die HGH-Sekretion bei Kindern liegen verschiedene Arbeiten vor. Die Mehrzahl der Autoren sieht entweder eine Verstärkung des Wachstumshormoneffektes (Zachmann und Prader 1970) oder eine direkte Stimulierung des HGH durch Anabolika (Hochmann u. Laron 1970, Martin et al). Dies gilt für die Einzelgaben wie für die Dauertherapie (Illig und Prader 1970). Eine entgültige Feststellung, ob womöglich die Wirkung der Anabolika über die Stimulierung des HGH erfolgt, konnte bislang nicht getroffen werden. Anzunehmen ist eine anabole Wirkung für sich und eine Stimulierung des HGH. Dies gilt dann für die Geriatrie wie für die Pädiatrie.

V. Die Bedeutung des HGH für die Hypophysenvorderlappendiagnostik

HGH ist für ein normales Wachstum erforderlich. Beim Erwachsenen, nach abgeschlossenem Wachstum, macht sich das Fehlen von HGH nicht bemerkbar. Die Bestimmung des HGH gibt aber einen guten Einblick in die hypophysären endokrinologischen Verhältnisse. Zur Überprüfung der Hypophysenvorderlappenfunktion ist die Messung des HGH-Basalspiegels und der Sekretion im Insulinhypoglykämietest deshalb so geeignet, weil bei allen Störungen im Hypophysenvorderlappensystem sich die ersten diagnostischen Hinweise in Abweichungen der HGH-Sekretion bieten. Danach folgen die Abweichungen der Gonadotropinsekretion, erst nach schwersten Schädigungen die TSH- und ACTH-Sekretionsveränderungen.

Die Basalpiegel des HGH unterliegen durch eine Vielzahl von Einflüssen größeren Schwankungen (Glick, v. Werder, Schwarz). Dennoch läßt sich unter Standardbedingungen eine Bestimmung des Basalspiegels eine gewisse Vorhersage zu, bei Akromegalie wird in der Regel bereits ein erhöhter Basal Spiegel gemessen (Sachdev), bevor Provokationstests Aufschluß geben und bei Minderwuchs auf hypophysärer Grundlage liegt meist ein subnormaler Spiegel vor. Auch für die Kontrolle des Therapieerfolges bei Akromegalie eignet sich die Messung des HGH. In der weiteren Diagnostik ergibt sich eine genaue Beurteilung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems erst in einem Funktionstest, wie z.B. Insulinhypoglykämietest. Mit diesem Test läßt sich ein hypophysärer Minderwuchs diagnostisch von anderen abklären (Pfeiffer, Melani 1968), ein hormonaktiver Hypophysentumor feststellen und in Kombination mit einem LH-RH-Test (Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon) unter Umständen eine Anorexia nervosa von einer organischen Störung unterscheiden (Kley et al 1974).

Bei der Anorexia nervosa ist das HGH häufig erniedrigt, trotz erhaltener Gonadotropinreaktion bei bestehender Amenorrhoe oder Oligorrhoe.

Mit der Bestimmung des HGH läßt sich eine Frühdiagnose der Akromegalie stellen (Althoff 1973), bevor deutliche, (irreversible) klinische Symptome dieses Leiden erkennen lassen.

Neben der Feststellung der Sellaerweiterung im Röntgenbild stellt das HGH für das chromophobe Adenom das sicherste Diagnostikum dar (Nieschlag et al 1971).

Auch lassen sich Hypothalamus-Zwischenhirn-Prozesse und Auswirkungen von hirnwirksamen Medikamenten auf das Hypothalamus-Hypophysen-System am ehesten mit der HGH-Bestimmung erkennen.

In der Psychiatrie sind jetzt die ersten Untersuchungen über Psychotherapeutika (Carbamazepin, Chlorpromazin) und ihren Auswirkungen auf das Zwischenhirn, Hypothalamus und Hypophyse gemacht worden.

Diese Ergebnisse sind auch für die Geriatrie von Bedeutung.

VI. Zielsetzung der Arbeit

Über die Verhältnisse des Hypothalamus-Hypophysen-System im Alter ist bisher wenig bekannt. Die HGH-Bestimmung bot sich wegen ihrer großen Empfindlichkeit, im Hinblick auf die Hypophysenvorderlappendiagnostik als Untersuchungsmethode an.

Zunächst sollte an Hand der Basalspiegel geprüft werden, ob eine Altersabhängigkeit vorliegt, unter Berücksichtigung der Geschlechtsspezifität.

Die Basalspiegel wurden dann im Hinblick auf Medikamenteneinflüsse überprüft, die sich aus dem geriatrischen Patientengut ergeben könnten.

Eine genaue Abklärung der Altersabhängigkeit der HGH-Sekretion unter Berücksichtigung der Geschlechtsspezifität, über die im Alter bisher wenig bekannt ist, sollten dann die Insulinhypoglykämietests als Funktionstest des Hypophysenvorderlappens geben. Sie sollten vor allem auch die Basalwerte in ihrer Tendenz überprüfen.

Die an 6 Patienten (4 weibliche, 2 männliche) durchgeführten Tagesprofile der HGH-Sekretion sollten klären, ob im Alter vielleicht eine tageszeitliche oder -rhythmische Verschiebung in der HGH-Sekretion eintritt.

B Spezieller Teil

I. Patientengut und Methode

1. Patientengut

Zur Bestimmung der Basalspiegel des HGH wurden überwiegend Patienten aus der Inneren Abteilung der Städt. Klinik für chronisch- und Alterskranke Charlottenburg herangezogen, ein Teil aus der chirurgischen Abteilung eines Akutkrankenhauses. Letztere wurden rein zufällig ausgewählt, Voraussetzung war nur ein Alter über 60 Jahre.

Insgesamt wurden Basalspiegel bei 217 weiblichen und 98 männlichen Patienten gemessen (die Basalspiegel der Patienten der Insulinhypoglykämietests mit eingeschlossen). Das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten betrug 75,5 J., das der weiblichen 80,4 J.

Um einen Vergleich mit der gesunden Normalbevölkerung unter 60 J. nicht zu verfälschen, wurden Patienten mit manifestem Diabetes mell. und schweren chronischen Lebererkrankungen nicht zur Untersuchung herangezogen. Bei diesen Erkrankungen liegen die HGH-Spiegel teils unter, teils über der Norm.

Die Patienten hatten ansonsten alle mehr als eine Diagnose, d.h. es lag die typische geriatrische Multimorbidität vor. Die häufigsten Diagnosen waren:

Allgem. Arteriosklerose, cerebrale Gefäsklerose,

Zust. nach apoplektischen Insult,

Myocardschaden, rez. Harnwegsinfekte

pulmonale Affektionen,

Zust. nach Schenkelhalsfrakturen mit Nagelung oder

Endoprothesen,

Veränderungen am Skelettsystem, wie Arthrosen oder Osteoporosen,

Decubitalulcera, Carcinome.

Für den Insulinhypoglykämietest konnten meist nicht mehr diejenigen Patienten herangezogen werden, bei denen schon die Basalspiegel bestimmt wurden (nur in Einzelfällen). Diese Tests erfolgten nämlich ca. 1/2 Jahr später. Der Versuch war zudem freiwillig und die Patienten mußten zustimmen.

Außerdem dauert eine Extraktion und Darstellung Wochen, die Bestimmung selbst einige Tage, so daß erst dann Werte vorliegen konnten, die zu überprüfen gewesen wären. Es können zwar 400 Proben in einem Ansatz überprüft werden, dennoch waren mehrere Ansätze notwendig.

Bedauerlicherweise ist daher eine Überprüfung der über 10 ng/ml liegenden Basalspiegel im Insulinhypoglykämietest nicht möglich gewesen. (Bis auf einen Fall)

Es wurden 58 Probanden im Insulinhypoglykämietest untersucht, davon waren 35 weibliche und 23 männliche Personen.

2. Methodik

A. Prinzip der radioimmunologischen Bestimmungsmethode und Doppelantikörpermethode.

Nach der von Yalow und Berson 1960 für das Insulin entwickelten Methode wird die Antigen-Antikörpermethode zwischen dem Hormon und seinem spezifischen Antikörper unter Verwendung von radioaktiv markiertem Hormon als "Tracer" quantitativ gemessen. Zur Markierung des Hormons hat sich die Chloramin-T-Methode bewährt. Das HGH wird dabei radiojodiniert (Hunter, Greenwood 1962)

Die reversible Bindung von jodmarkiertem Hormon wird durch nicht markiertes Hormon kompetitiv und quantitativ gehemmt (Berson 1968).

Voraussetzung für das Meßverfahren ist das identische Bindungsverhalten des markierten und nicht markierten Hormons. In diesem System, in dem die Konzentration des Antikörpers und des markierten Hormons konstant gehalten wird, stellt das Verhältnis von antikörpergebundenem zu

freiem Hormonjod eine Funktion des nicht markierten Hormons dar. Anschließend an die Bildung dieser Antigen-Antikörper-Reaktion hat eine Trennung des antikörpergebundenen vom freiem Hormon zu erfolgen.

Dies geschieht in unserem Fall durch die Doppelantikörpermethode, früher durch Elektrophorese (Hunter und Greenwood).

Die Doppelantikörpermethode wurde für das Insulin zuerst von Morgan (1963) durchgeführt, sowie von Hales und Randle (1963) und Melani (1965).

Dabei wird durch einen zweiten Antikörper, der gegen den hormonspezifischen ersten Antikörper gerichtet ist, eine Präzipitation erreicht. Anschließend erfolgt dann die Messung der Radioaktivität des Präzipitates nach Abzentrifugieren. Abgelesen wird durch Vergleich mit einer Standardkurve.

Die Anwendung der Radioimmunassay auf das HGH wurde erstmals von Utiger et al 1962 durchgeführt und weiterentwickelt von Hunter und Greenwood, Molinatti.

Der Doppelantikörperassay wurde für das HGH adaptiert von Cerasi et al 1966, die heutige Durchführung geht auf Molinatti et al zurück.

Für meine Untersuchungen verwendete ich den vollständigen Reagenziensatz von CEA IRE SORIN (Societa Riccrche Impianti Nucleari, Saluggia, Italien)

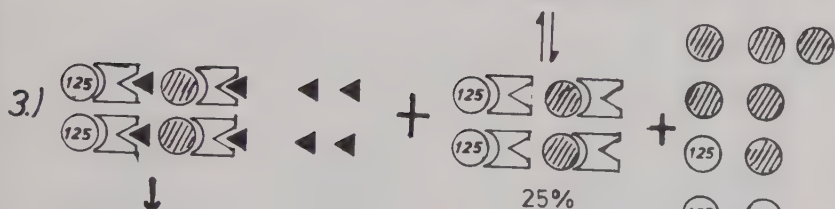
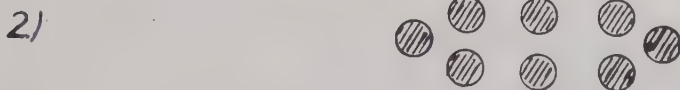
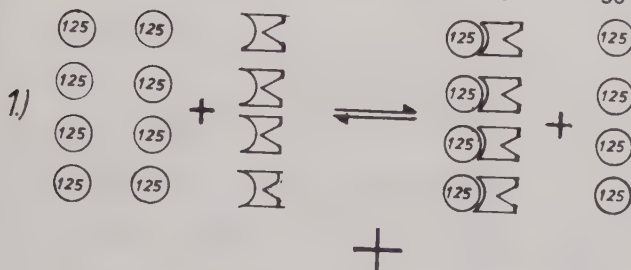
Die Untersuchungen wurden durchgeführt im Klinikum Westend FU Berlin, Institut für Nuklearmedizin bei Herrn Prof. Haubold.

Graphische Darstellung der Doppelantikörperbestimmungsmethode

100%

50%

50%



4.) PRÄCIPITAT → MESSUNG

⊙ = mit J^{125} -markiertes HGH = Antigen 1

◐ = nicht markiertes HGH = Antigen 2

⌞ = HGH-spezifischer Antikörper

◄ = HGH-Antikörperantikörper = Doppelantikörper

Überschuß an
markiertem
HGH¹²⁵

+ HGH-Anti-
körper

↔ antikörper-
gebundenes + freies
HGH¹²⁵ HGH¹²⁵

radioaktives
Präzipitat

← Doppelanti-
körper

+ nicht markiertes HGH-Serum
+ gebund. mark. + freies mark.
u. nicht mark. HGH u. nicht mark. HGH

75%

Das nicht markierte und markierte Hormon konkurrieren so um die Antikörperbindung, daß sich der Anteil des markierten Hormonjods nach Zugabe von nicht markiertem Hormon entsprechend verringert.

B. Hauptschritte des Arbeitsganges

- a. Inkubation für 24 Stunden bei 37°C mit dem HGH-Antiserum.
- b. Inkubation für eine Stunde bei 37°C mit dem Präzipitationsserum.
- c. Zentrifugieren bei Raumtemperatur und Radioaktivitätsmessung des Präzipitates.

c. Arbeitsgang im einzelnen

Herstellung einer Standardkurve:

Aus der gelieferten Standardlösung (10 ng/ml) werden durch Verdünnung mit Boratpuffer absteigende Konzentrationen von Eichlösungen hergestellt.

1 ml Standardlsg	---	Standard A_5 (10 ng/ml)
1 ml Standard A_5 +1ml Pufferlsg.	---	Standard A_4 (5 ng/ml)
1 ml Standard A_4 +1ml Pufferlsg.	---	Standard A_3 (2,5 ng/ml)
1 ml Standard A_3 +1ml Pufferlsg.	---	Standard A_2 (1,25 ng/ml)
1 ml Standard A_2 +1,5ml Pufferlsg.	---	Standard A_1 (0,5 ng/ml)

Es werden Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert beider ergibt den gesuchten Wert.

Abkürzungen T = Gesamtaktivität
 O = Nullpunkt der Eichkurve
 $A_1 - A_5$ = Standardlösungen
 S_x = Proben

Arbeitsschritte des Analysensystems in der Reihenfolge:

Angaben in ml	T	O	A ₁ -A ₅	S _x	
Boratpuffer	-	0,1	-	-	
Eichlsg. A ₁ -A ₅	-	-	0,1	-	
Probe	-	-	-	0,1	
HGH-Antiserum	-	0,1	0,1	0,1	
Humanserumalbumin	-	0,1	0,1	0,1	
	-	x	x	x	mischen, bei 37°C inkubieren (Vorink)
J ¹²⁵ -mark. HGH	0,1	0,1	0,1	0,1	
	x	x	x	x	mischen, Röhrchen verschließen, bei 37°C 18 Std. inku. (Tracerinkub.)
Präzipitations- antiserum	-	0,1	0,1	0,1	mischen, bei 37°C 1 Std. inkubier. (2.AK-Inkub.)
	x	x	x	x	10 Min. bei Raumtemp. zentrifug. (1500-2000g) Überstand abdekantier.)
	-	x	x	x	
Borat-Puffer	-	0,5	0,5	0,5	
	-	x	x	x	zentrifugieren bei Raumtemp. für 10 Min. (1500-2000g) überstand abdekant.)
	-	x	x	x	
	x	x	x	x	Messen

T= Gesamtaktivität des Systems

O= Nullpunkt der Eichkurve

A₁-A₅= Standard-Lösungen

S_x= Proben

Für jede Röhrengruppe errechnet man die Netto-Durchschnittszählrate (DZR). Dann berechnet man die Bindungskapazität (BK) des Analysensystems als Prozentsatz des Wertes der Röhrengruppe 0 (Nullpunkt der Eichkurve) von dem Wert der Gruppe T (Gesamtaktivität)

$$BK (\%) = \frac{DZR_0}{DZR_T} \times 100$$

Die Bindungskapazität soll im Bereich 30 - 50% liegen. Nun drückt man die Durchschnittszählrate für die Standards $A_1 - A_5$ bzw. für die Proben (S_x) als Prozentsatz der Durchschnittszählrate der Gruppe 0 aus.

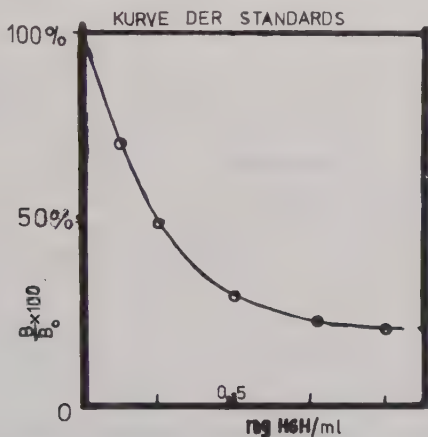
$$\frac{B}{B_0} \% = \frac{DZR_{A_1 - A_5} \text{ bzw. } DZR_S}{DZR_0} \times 100$$

BK = (volle) Bindungskapazität des Systems

B = Bindung der Proben des Standards gemessen als Durchschnittszählrate (Mittelwert von zwei Netto- Zählraten curie/ 100 sec.)

$\frac{B}{B_0} \%$ = Bindung im Verhältnis zur Gruppe 0, also als Prozentsatz der Durchschnittszählrate der Gruppe 0 ausgedrückt.

Man zeichnet die Eichkurven, indem man auf der Ordinate eines Linearpapiers $\frac{B}{B_0}$ des Standards (s.S. 37), auf der Abszisse die HGH-Gehalte der Standards in ng/Röhrchen aufträgt. Da sich die Werte auf 0,1 ml beziehen, erhält man den HGH-Gehalt durch Multiplizieren mit 10. Den Gehalt einer Probe liest man aus der Eichkurve direkt ab.



Berechnungsbeispiel:

Röhrchen	Nettozählraten c/100 sec		DZR c/100 sec	% B/B ₀
Gesamtaktivität T	14,845 14,611		14,728	-
Nullwert 0	7,377 7,296		7,336	100
Standards				
0,05 A ₁	6,473 6,320		6,396	87,2
0,125 A ₂	5,156 5,074		5,115	69,7
0,25 A ₃	3,629 3,419		3,521	48,0
0,5 A ₄	2,712 2,104		2,138	29,1
1,0 A ₅	1,508 1,462		1,485	20,2
Probe S _x	5,148 4,927		5,037	68,6

$$\text{Bindungskapazität} \quad \frac{7,336}{14,728} \times 100 = 49,8\%$$

$$\text{Probe} \quad \frac{5,037}{7,336} \times 100 = 68,6\%$$

Geht man mit diesem Wert in die Eichkurve, so findet man für die Probe den Wert 0,13 (HGH/Serum). Dieser Wert wird mit 10 multipliziert, dann erhält man als Konzentration 1,3 ng/ml.

3. Untersuchungsgang

a. Basalspiegelbestimmung

Für die Messung der Basalspiegel wurden ca. 10 ml Venenblut entnommen, nach halbstündigem Stehenlassen zur Serumgewinnung zentrifugiert und das gewonnene Serum sofort tiefgefroren. Es stand somit zur HGH-Bestimmung zur Verfügung.

Die Abnahme der Basalspiegel erfolgte unter Standardbedingungen, d.h. die Patienten waren mindestens 12 Stunden nüchtern und waren körperlich nicht aktiv, d.h. sie lagen im Bett.

b. Insulinhypoglykämietests

Der IHT wurde durchgeführt, indem unterschiedslos 0,1 E Alt-Insulin pro kg Körpergewicht i.v. verabreicht wurde. Dies reichte aus, den Blutzucker um 20% und mehr zu senken. Damit war die Bedingung für eine HGH-Stimulation gegeben (Glick et al 1965).

Zunächst wurden 10 ml Venenblut für einen Nüchtern-Basalwert entnommen. Daraufhin erhielten die Patienten 0,1 E Alt-Insulin pro kg Körpergewicht i.v..

Weitere Blutentnahmen erfolgten 15', 30', 60', 90', 120' und 180 Minuten (Verfahren nach Glick et al und anderen Autoren).

Als Nebenwirkungen verspürten die Patienten gelegentlich entsprechende Hypoglykämiewirkungen, wie stärkeres Schwitzen oder Kältegefühl. Eine ausgesprochene Insulinempfindlichkeit war in keinem Fall festzustellen. Glukosegaben wurden nicht benötigt.

Die Abnahme noch nach 180 Minuten sollte einen möglichen Spätabfall des HGH bei verspätetem Normalisieren des Blutzuckers miterfassen.

c. Tagesprofile

Die Tagesprofile wurden bestimmt durch Entnahme von Venenblut im Abstand von 4 Stunden. Der erste Wert um 8⁰⁰ Uhr war ein Nüchternwert, der letzte um 8⁰⁰ Uhr am folgenden Tag wurde unter Normalbedingungen entnommen.

II. Ergebnisse

1. Basalspiegel

Der Normalwert bei der radioimmunologischen Doppelantikörpermethode schwankt zwischen den einzelnen Instituten wenig. Als normal gilt 0 - 5 ng/ml, in Ausnahmefällen bis 10 ng/ml. Werte über 10 ng/ml sollten überprüft werden und zunächst als akromegalieverdächtig behandelt werden. Als mittlerer Normalwert der bis zu 60jährigen gilt $2,34$ ng/ml (Bottermann 1973).

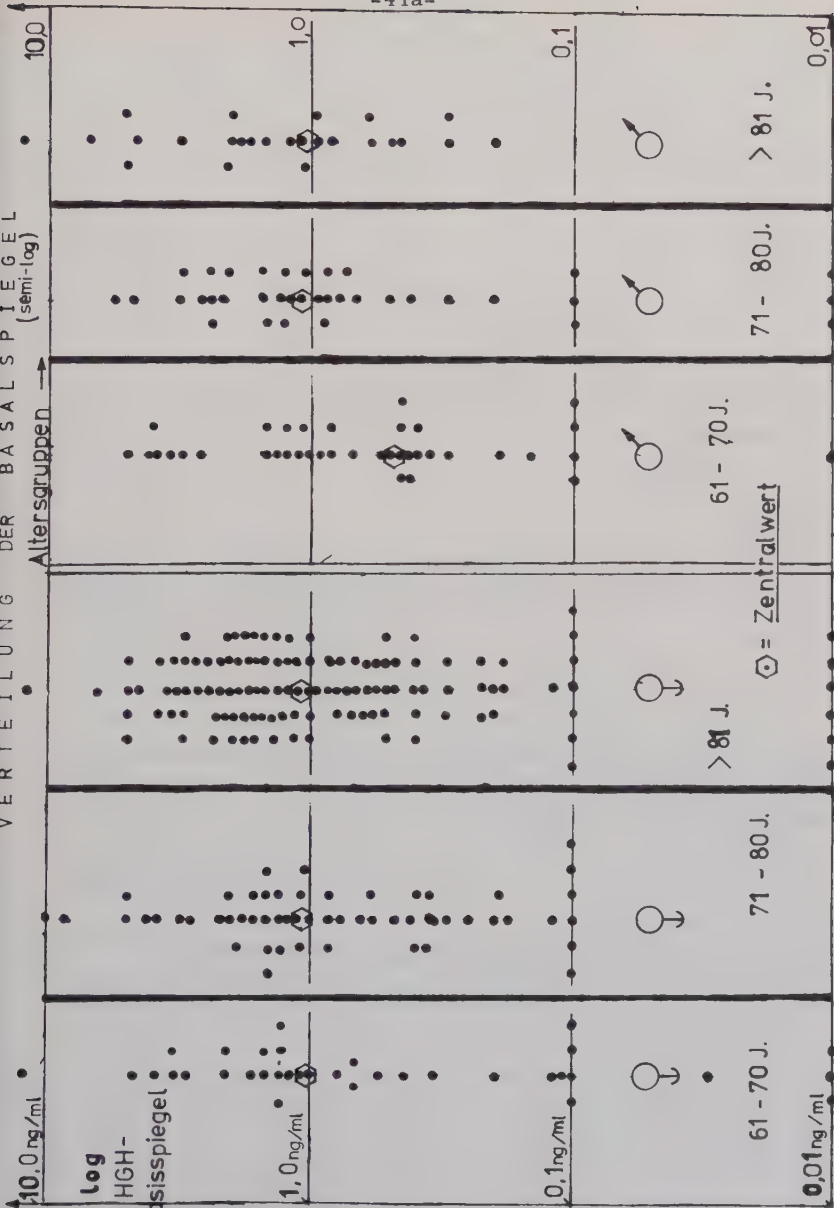
a. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Schon Unger et al glaubten 1965 einen Unterschied zwischen Männern und Frauen zu sehen, gemessen bei Probanden zwischen 19 und 54 Jahren (8 Frauen) und 30 - 62 Jahren (15 Männer). Danach war der Mittelwert für männliche Probanden 0,27 ng/ml (von 0,1 - 0,7 ng/ml), für weibliche 4,91 ng/ml (von 0,9 - 10,6 ng/ml)

Ein Altersunterschied wurde von Vidalon et al 1973 für Frauen im Vergleich zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt und dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt festgestellt. Sandberg et al (1973) stellten höhere Basalspiegel bei älteren Männern gegenüber jüngeren fest.

Die hier gefundenen Werte gehen aus der Tabelle 1 im Anhang hervor. Eine Übersicht (s.S.^{41a}) gibt die Häufigkeitsverteilung wider.

Wegen der großen Streuung der Werte erschien eine statistische Auswertung des arithmetischen Mittelwertes nicht sinnvoll (er beträgt $1,69 \pm 1,90$ für beide Gruppen, männliche und weibliche und weicht zwischen den Altersgruppen nur unwesentlich ab.)



siehe Anhangstabelle Nr 1

Weiblich

61 - 70 jähr.	1,72 ± 2,25 ng/ml
71 - 80 "	1,85 ± 2,25 "
über 80 "	1,58 ± 1,77 "

Männlich

61 - 70 jähr.	1,23 ± 1,48 ng/ml
71 - 80 "	1,41 ± 1,32 "
über 80 "	1,91 ± 2,34 "

Der Zentral- oder Medianwert gibt deutlicher das Fehlen einer Tendenz an:

Weiblich

61 - 70 jähr.	1,05 ng/ml
71 - 80 "	1,10 "
über 80 "	1,10 "

Männlich

61 - 70 jähr.	0,48 ng/ml
71 - 80 "	1,16 "
über 80 "	1,02 "

Der relativ niedrige Zentralwert bei den Männern in der Altersgruppe 61 - 70jähr. muß als zufällig angesehen werden (Reihenlücke), im Vergleich der 61 - 70jähr. mit den 71 - 80jähr. fand sich im 10% Bereich kein signifikanter Unterschied (2p größer 0,1)

Der Vergleich wurde mit dem Wilcoxonstest für zwei Stichproben durchgeführt.

Der Wert 2,34 ng/ml wurde als mittlerer Normalwert herangezogen für den χ^2 Kontingenztest. Es wurden folgende 4 Gruppen gebildet:

1. kleiner 0,1 ng/ml
2. 0,1 bis 2,33 ng/ml
3. 2,34 bis 5,0 ng/ml
4. über 5,0 ng/ml

Daraus ergibt sich folgende Verteilung, geordnet nach Geschlecht und Alter:

Weiblich:

	kleiner 0,1	0,1-2,33	2,34-5,0	über 5,0	n
61-70 J.	4	25	5	3	37
71-80 J.	6	41	4	9	60
über 80 J.	12	80	19	9	120

Männlich:

	kleiner 0,1	0,1-2,33	2,34-5,0	über 5,0	n
61-70 J.	2	25	6	1	34
71-80 J.	5	22	7	1	35
über 80 J.	3	22	2	4	29

Zur Überprüfung eines Alters- und Geschlechtsunterschiedes wurde die Chiquadratkontingenz berechnet. Danach konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden (im 50% Bereich).

1. Chiquadrat 5,09 Freiheitsgrad 6 n= 217
2. Chiquadrat 7,40 Freiheitsgrad 6 n= 98

Bringen wir die Probandenzahl hochgerechnet auf die gleiche Stufe wie die höchste Probandenzahl 120 bzw. 35, so wird offensichtlich, daß die Werte in allen Gruppen ungefähr gleich liegen.

Weiblich:

	kleiner 0,1	0,1-2,33	2,34-5,0	über 5,0
61-70 J.	12,96	81	16,2	9,72
71-80 J.	12	82	8	18
über 80 J.	12	80	19	9

<u>Männlich</u>	kleiner 0,1	0,1-2,33	2,34-5,0	über 5,0
61-70 J.	2,06	25,75	6,18	1,03
71-80 J.	5	22	7	1
über 80 J.	3,63	24,20	2	4,84

Aus der Messung der Basalspiegel geht hervor, daß Normalpersonen:

1. im Alter ein niedrigerer Basalspiegel als bei unter 60jährigen zu veranschlagen ist
($Z = 1,1$ bzw. $\bar{x} = 1,69 \pm 1,90$) und
2. eine abfallende oder ansteigende Tendenz der Basalwerte mit fortschreitendem Alter nicht festzustellen ist.

b. Klinische Befunde

Da bei den meisten Patienten mit einer Erhöhung der Basalwerte eine Überprüfung im Insulinhypoglykämietest nicht möglich war, soll eine Übersicht der daneben gesammelten klinischen Befunde die Diagnose einer Akromegalie wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen. Insgesamt handelt es sich um 4 Patienten, die einen Wert über 10 ng/ml aufwiesen und um 17 Patienten, die einen Wert über 5,0 ng/ml aufwiesen, s. Übersicht.

Da bei keinem der Patienten mit Werten über 10 ng/ml eine Vergrößerung der Sella, neurologisch-ophthalmologische Befunde und endokrinologische Auffälligkeiten festzustellen waren, und auch sonst nichts oder kaum für eine Akromegalie sprach, müssen die Werte als zufällig gelten, obschon Mikroadenome natürlich nicht auszuschließen sind (s. Tabelle S.45)

Bei den Patienten mit Werten über 5,0 ng/ml sind keine durchgehenden Symptome oder Befunde entdeckt worden, die auf eine Akromegalie hindeuten oder auf klinische oder medikamentöse Zusammenhänge. Werte über 5,0 ng/ml gelten ja außerdem noch als fakultativ normal.

Pat.	Vergr. d. Sella, Rö.	neurol. ophth. Befunde	endokrin. Befunde Struma Diabet.	N-Retention	Labor- chemie
männl. 84 J. HGH über 10 ng/ml	Sella klein, glatt be- grenzt Gefäßverkal- kungen	o.B.	o.B.	Harnstoff 74,9 mg% Kreatinin 1,68 mg% +	alkal. Phosphat. 400 mU Elektrol. normal
weibl. 84 J. HGH über 10 ng/ml	Sella normal Verkalkung d. corpus pineale	o.B.	o.B.	Harnstoff 53,9 mg% Kreatinin 1,57 mg% +	BSG 133/138 Hb 7,3 g% Dysprotein. Elektrolyte normal
weibl. 75 J. HGH über 10 ng/ml	Sella normal	o.B.	o.B.	Harnstoff 29 mg% Kreatinin 0,9 mg%	unauffäll.
weibl. 67 J. HGH über 10 ng/ml	Hyperostosis frontalis int. Sella unauff.	o.B.	o.B.	Harnstoff 26,5 mg% Kreatinin 0,66 mg%	unauffäll.

Bei dieser Pat. konnte im IHT kein Hinweis auf eine Akromegalie gefunden werden, der Basalspiegel war dort kleiner als 0,01 ng/ml, das Maximum nach 30 Min. 16,0 ng/ml.

klin. Aspekt u. Befunde	Gewicht	Medikation	Diagnose (Sektionsdiagnose)
o.B.	Kachexie	Progynon 100 mg alle 3 Wochen	metast. Prostata- Ca Herzinsuff. Schwerhörigkeit Zust. n. Magenresektion Sektionsdiagnose: metast. Prostata- Ca Kachexie chron. rez. Pyelonephritis
Foto o.B.	Kachexie 26,5 kg	Novodigal Lamuran Nuran 8 mg Dianabol 10 mg Astonin H	Marasmus, Dysproteinämie Herzinsuff., rez. Harnwegs- infekte, tiefe Dekubital- ulcera Kontrakturen der Kniegelenke Sektionsdiagnose: Atherosklerose, Mitralsten. Ovarialcystom, Hydronephr.
o.B.	5 Kg Unter- gewicht	Novodigal Larodopa 75 mg Nuran 4 mg	Myodeg. cordis Parkinsonismus
o.B.	normal	Novodigal Akineton PK Merz	M. Parkinson mit Zust. nach stereotakt. Op. Spondyloosteocondr. Herzinsuffizienz

2. Basalspiegel und Zwischenhirnwirksame Medikamente

Bevor die Auswirkungen von zwischenhirnwirksamen Medikamenten auf die HGH-Basalwerte überprüft wurden, fand eine Untersuchung der HGH-Werte bei cerebralen Erkrankungen statt.

Als Diagnosen kamen in Frage: fortgeschrittene Cerebralsklerose, senile Demenz und Zustand nach apoplektischem Insult.

Die Gruppe der cerebrally erkrankten Patientinnen im Alter von 71 bis 80 J. (n= 40) wurde mit der gleichaltrigen cerebrally gesunden Gruppe (n= 60) im Wilcoxon-Test verglichen im Bezug auf HGH-Basissspiegel. Es ließ sich im 10% Bereich der Signifikanz ein Unterschied nicht feststellen.

a. Meprobamat und Diazepamabkömmlinge

In der Gruppe der Patienten über 80 J. erhielten 6 Patientinnen Meprobamat oder Diazepamabkömmlinge. Die Zahl reicht für eine statistische Untersuchung nicht aus. Eine Übersicht gibt aber keinen Hinweis auf irgendeine Tendenz.

Patientin	1	2	3	4	5	6
HGH (ng/ml)	0,01	0,1	0,25	0,55	1,1	6,2
Tagesdosis	5- 15 mg Valium			Meprobamat 400- 800 mg		

b. Antiparkinsonmittel

Die Antiparkinsonmittel Larodopa und Akineton wurden verschieden analysiert, da sie auf einem verschiedenen Wirkprinzip beruhen.

Die Werte stammen aus allen drei Altersgruppen.

Larodopa : Tagesdosis 500 - 1500 mg

Patient	1	2	3	4	5	6
HGH(ng/ml)	0,3	0,55	1,2	3,1	über 10,0	

B. Biperidin

Patient	1	2	3	4
HGH (ng/ml)	1,25	2,39	3,0	8,5

Zusammen:

0,3 0,55 1,2 1,25 2,39 3,0 3,1 8,5 über 10,0

Da hier mehrere Altersgruppen vertreten sind, wurde auf eine statistische Berechnung verzichtet. Es scheint aber eher eine positive, d.h. HGH-fördernde als eine negative Tendenz vorhanden zu sein, was die Untersuchungen von Boyd 1970 bestätigen würde.

c. Neuroleptika

Als Neuroleptika wurden verwendet: Haloperidol Tagesdosis 0,5 - 3 mg und Perazin 50 - 150 mg.

Patient	1	2	3	4	5	6
HGH(ng/ml)	0,01	0,1	0,1	0,4	1,02	1,22

Patient	7	8	9	10
HGH(ng/ml)	1,68	2,05	2,65	2,95

Diese Werte aus der Gruppe der über 80jährigen Frauen zeigen gegenüber der Gesamtgruppe keine abweichende Tendenz (Zentralwert 1,12).

d. Tricyclische Antidepressiva

Als solche Medikamente kamen zur Anwendung:

Limbatriel = 12,5 mg Cycloheptadien + 5 mg Benzodiazepam

Laroxyl = 10 mg bzw. 25 mg Cycloheptadien

Diese Medikamente allein erhielten nur 6 Patienten aus verschiedenen Gruppen:

Patient	1	2	3	4	5	6
HGH(ng/ml)	0,01	0,35	0,62	1,35	2,1	2,55

Zentralwert 0,99 $\bar{x}$ 1,16 $\pm$ 1,01

Auch hier ist eine Beeinflussung der Basiswerte durch das Pharmakon nicht erkennbar.

e. Anabolika

Anabolika allein kamen bei allen Gruppen insgesamt siebenmal zur Anwendung. Es handelt sich um Dianabol (Methandrostenolon 5-10 mg) und Anadur (Nandronolon 50 mg/ 4 Wochen)

$$\bar{x} = 4,43 \pm 3,72$$

Patient	1	2	3	4	5
HGH(ng/ml)	0,82	0,92	2,05	2,55	7,05

Patient	6	7
HGH(ng/ml)	7,65	über 10

Eine erhöhte Tendenz scheint vorzuliegen. Da auch in der Literatur eine Stimulation des HGH durch Anabolika angegeben wird, kann der Zentralwert seine Bedeutung haben.

Die 7 Werte der Probanden, die Anabolika erhielten, wurden mit der mittleren Altersgruppe (n= 60) der Frauen im Wilcoxontest direkt verglichen. Es ergab sich ein Unterschied im Signifikanzbereich von 5% (2p größer 0,01 aber kleiner 0,05).

Die Werte der Anabolika-Gruppe waren somit gegenüber der Gesamtgruppe erhöht.

f. Cyproheptadien

Mit Nuran^R = Cyproheptadienhydrochlorid wurden innerhalb der Altersgruppe weiblich über 80jährig 17 Patientinnen behandelt, Tagesdosis 4 - 8mg, abends gegeben. Alle Patientinnen hatten ein Untergewicht von mindestens 5 Kg (Broca-Index). Sie wiesen das Krankheitsbild der Anorexia senilis auf (Falck und Nell 1972)

Wegen der relativ großen Zahl wurde im Wilcoxon-Test die Gruppe der 17 Probanden mit der um die 17 Probanden verringerten Gesamtgruppe der über 80-jährigen verglichen. Dabei zeigt sich ein Unterschied, dessen Signifikanz im 1% Bereich liegt (2p größer 0,001 aber kleiner 0,01). Die mit Nuran behandelten Patienten wiesen somit höhere HGH-Werte auf.

Patient	HGH(ng/ml)
1	0,2
2	0,62
3	0,75
4	0,82
5	1,05
6	1,45
7	1,72
8	1,95
9	2,2
10	2,55
11	3,15
12	3,25
13	3,4
14	4,6
15	4,65
16	6,2
17	6,49

$$Z = 2,20 \text{ ng/ml}$$

$$\bar{x} = 2,65 \pm 1,91 \text{ ng/ml}$$

3. Insulinhypoglykämietest

Wie auch aus der Literatur bekannt (Roth et al 1965) zeigt sich eine mehr oder weniger deutliche Parallelität des HGH-Sekretionsanstieges mit dem Blutzuckerabfall. Es zeigt sich 30 bis 60 Minuten nach Blutzuckerabfall (durch Insulin induziert) ein Anstieg des HGH.

Dabei ist nicht die Höhe des Abfalls unbedingt entscheidend, es genügen schon 20% Blutzuckerabfall (Glick et al 1965), nach Kley et al 40 bis 50% oder minimaler Abfall auf 40 mg% Blutzucker.

Bei den Tests liegt der Blutzuckerabfall bei durchschnittlich 51% oder der Blutzucker fällt auf 40 mg% ab.

Es bedurfte in keinem Fall einer Erhöhung der Alt-Insulindosis über 0,1 E/ kg Körpergewicht, um eine entsprechende HGH-Stimulation zu erreichen.

Um den Zusammenhang zwischen Blutzuckerabfall und HGH-Anstieg besser zu verdeutlichen, wurde der Blutzuckerabfall in der graphischen Darstellung negativ, d.h. nach oben aufgetragen.

Die Parallelität zur HGH-Anstiegskurve, zwar zeitverschoben wird dabei deutlich. (s.S.51)

Der Blutzucker wurde enzymatisch im Beckmann-Photometer bestimmt (Glukseoxidasemethode)

Die Testergebnisse der 7 Werte (Basalspiegel nach 15', 30', 60', 90', 120' und 180 Minuten) wurden in 6 Gruppen der Höhe der Werte nach geordnet. Die entsprechenden Blutzuckerwerte wurden abfallend in gleicher Weise geordnet. Die 6 Gruppen bestehen wie bei der Basalspiegelbestimmung aus den 3 Altersgruppen 61 - 70 J., 71 - 80 J. und über 80 J., sowie der Aufteilung nach Geschlecht. Dadurch ergaben sich 42 Wertungsgruppen.

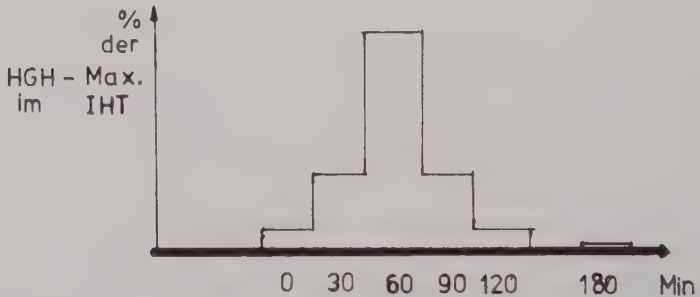
Zunächst wurde der Zeitpunkt des Maximums der HGH-Reaktion im Test bestimmt.

Es verteilt sich folgendermaßen:

Zeit	0'	15'	30'	60'	90'	120'	180'
n	3	0	10	30	10	3	2

Dies gilt für alle Altersgruppen. Eine Verschiebung des Maximum vom 60-Minutenwert findet zwischen den Altersgruppen nicht statt. Prozentual finden sich:

5,2%	der HGH-Maximalwerte bei	0 Min.
17,2%	"	30 "
51,7%	"	60 "
17,2%	"	90 "
5,2%	"	120 "
3,5%	"	180 "



Das bedeutet, daß über 50% der Probanden das HGH-Maximum im Insulinhypoglykämietest bei 60 Minuten erreichen und über ein Drittel bei 30 bzw. 90 Minuten.

Die älteren Patienten verhalten sich also im Hinblick auf den Zeitpunkt des Maximalwerterreichens im Insulinhypoglykämietest (für das HGH) genauso wie die Jüngeren. Dann erfolgt die Prüfung auf eine Altersabhängigkeit. Wie schon aus den Zentralwertkurven hervorgeht, ist in den beiden nach Geschlechtern geordneten Verteilungen eine deutliche Altersabhängigkeit nicht festzustellen.

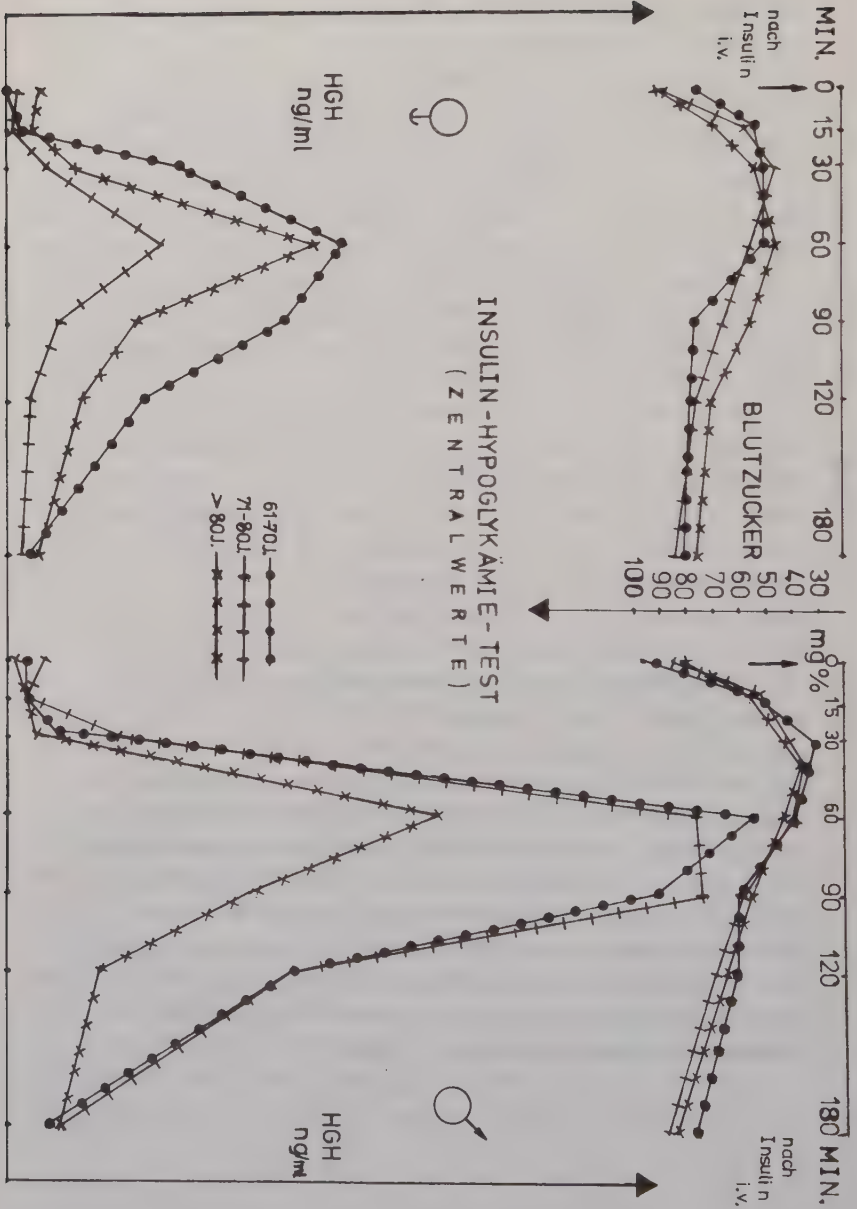
Dies wurde mit Hilfe des Wilcoxontests für zwei Stichproben für jeden einzelnen der 7 Werte nachgeprüft und zwar die Werte der

61 - 70	jähr.	gegenüber	den	Werten	bei	71 - 80	jähr.
71 - 80	"	"	"	"	"	über 80	jähr.
61 - 70	"	"	"	"	"	über 80	jähr.

Lediglich beim 90 Minutenwert im Vergleich der 61 - 70jähr. Männer mit den über 80jähr. Männern ist ein signifikanter Unterschied im 10% Bereich festzustellen (2p größer 0,05 aber kleiner 0,1). Zwischen den beiden Geschlechtern weisen die Zentralwertkurven des HGH schon auf einen deutlichen Unterschied bezüglich der Insulinhypoglykämiereaktion hin, s. Kurve.

Im 10% Bereich der Signifikanz (2p größer 0,5 aber kleiner 0,1) liegen die Werte der männlichen Probanden für die 60 und 90-Minutenwerte bei den 61 - 70jährigen höher als die der Weiblichen. Sieht das zunächst noch recht zufällig aus, so bestätigt sich die Tendenz aber bei der Gruppe der 71 - 80jährigen.

Hier ergibt sich ein signifikanter Unterschied im 1% Bereich (2p größer 0,001 aber kleiner 0,01) für den 60', 90' und 120 Minuten-Wert. Hier weisen die männlichen Probanden deutlich höhere Werte auf als die der Weiblichen der gleichen Gruppe. Bei den über 80jähr. ergibt sich im 10% Bereich zwischen weiblichen und männlichen Probanden kein Unterschied mehr. Unterstützt wird diese Feststellung durch den oben dargestellten Unterschied zwischen den 61 - 70jähr. und den über 80jähr. Männern, d.h. die Jüngeren haben noch eine höhere Reaktion. Später im Greisenalter läßt sich ein Geschlechtsunterschied nicht mehr feststellen, gleichzeitig ist das Niveau das gleichniedrige, das die Frauen schon im Postmenopausenalter erreicht haben.



Bei den Insulinhypoglykämietests fallen einige Probanden durch andersartiges Verhalten auf. 5 Patientinnen und 1 Patient weisen eine nur sehr mäßige Reaktion auf, ein Patient reagierte mit erhöhten Werten.

Eine Tabelle (Nr. 4) mit den HGH- und Blutzuckerwerten sowie klinischen Befunden soll eine Klärung ermöglichen.

Bei dem einen Patienten mit dem relativ hohen HGH-Werten liegt kein Anhalt für eine Akromegalie vor. Bleibt die Frage, warum er so hoch reagiert. Die Antwort muß wohl in dem schweren Leberparenchymschaden zu suchen sein. Nach Beck (1969) erfährt das HGH bei einer aktiven chronischen Hepatitis einen paradoxen Anstieg, dies wäre hierfür die Erklärung.

Bei den übrigen Fällen, bei denen es sich um eine geringe bzw. mangelhafte Reaktion der HGH-Werte auf Hypoglykämie handelt, gibt die Tabelle einen gewissen Aufschluß.

Zunächst sind zwei Stoffwechselerkrankungen festzustellen (Gicht und Hyperlipidämie). Diese beiden Erkrankungen sowie der Diabetes mell. sollen nach Eder (1972) vor allem ihre Ursache in einem Überangebot an niederen Kohlehydraten haben. So wie beim Diabetes mell. (Stephan et al) soll das HGH auch bei Hyperlipidämie erniedrigt sein (als Folge der Insulinhypersekretion) (Bagdade, Randle) Außerdem leidet die Patientin unter einer schweren Cerebralsklerose, so daß auch eine hypothalamische Störung in Frage kommt. Dies wird vor allem durch die praktisch nicht vorhandene Tagesprofilsekretion deutlich.

Bei den anderen 4 Patientinnen (Sklerodermie, Dickdarmdivertikulose, Ulcus ventriculi, Cerebralsklerose und Glaukom, allgemeine Gefäßsklerose und Amaurose bei Glaukom) lassen sich keine Hinweise für Stoffwechselstörungen oder andere Beeinflussung des IHT finden.

So bleibt als Ursache der mangelnden HGH-Sekretion nur die mangelnde Reaktion des Hypothalamus-Hypophysen- Systems auf Insulinhypoglykämie. S. Anhangstabelle Nr. 4
3 Patientinnen reagierten verzögert. Es zeigte sich, daß nach entsprechendem Blutzuckerabfall dann jedoch auch der HGH-Anstieg erfolgte.

1. Beispiel: S. 77 J., weiblich, Pat.-Nr. 8 auf Tab.4

Diagnosen: Zustand nach apoplektischem Insult mit Hemiparese li.

Senile Demenz, Korsakow-Syndrom

Schwerhörigkeit

alte Femurkopffraktur, abs. Arrhythmie

polyklonale Gammopathie (I_G 2178 mg%

I_A 868 mg%

Medikamente: Novodigal 2x 0,2 mg

Promethazin 3x 10 Trpf.

Synpen 3x 1 Drg.

Rö.-Schädel o.B.

Minuten	0	15	30	60	90	120	180
HGH(ng/ml)	0,53	0,35	0,52	0,51	0,38	5,48	10,46
BZ (mg%)	97	85	84	65	67	86	81

2. Beispiel: S. 89 J., weiblich, Pat.-Nr. 9 auf Tab.4

Diagnosen: Inkontinenz bei Cerebralsklerose

Osteoporose

Degeneration der WS

Rö.-Schädel o.B.

Medikamente: Dusodril 2x 1 Drg.

Haloperidol 2x 5 Trpf.

Minuten	0	15	30	60	90	120	180
HGH(ng/ml)	<0,01	<0,01	0,01	0,68	1,96	6,55	6,13
BZ (mg%)	113	109	94	64	53	62	69

3. Beispiel: M. 82 J., weiblich, Pat.-Nr.10 auf Tab.4
Diagnosen: Zust. nach apoplekt. Insult mit Hemiparese li.
Verd. auf M. Paget
Osteochondrose der LWS
AV-Block I.Grades

Medikamente: Novodigal 2x 0,2

Rö-Schädel: fleckige Strukturverdichtung des Schädels
Defektbildung am Os occiput mit Nahtclips

Minuten	0	15	30	60	90	120	180
HGH(ng/ml)	0,01	0,01	0,01	1,85	0,04	0,01	4,99
BZ (mg%)	121	120	124	104	57	50	62

In allen drei Fällen zeigte sich ein HGH-Anstieg, zwar verspätet, aber doch nach 30 bis 60 Minuten, obwohl sich der Blutzucker selbst schon einigermaßen normalisiert hatte.

Da es sich bei allen drei Fällen um mehr oder weniger schwere cerebrale Erkrankungen handelt, kann man annehmen, daß es sich um eine hypothalamische Spätreaktion handelt.

4. Tagesprofile

Die Tagesprofile der HGH-Werte weisen einen gleichen bzw. ähnlichen Verlauf auf wie die der jüngeren Probanden.

Bei den von Patel et al 1971 geprüften sechs Probanden zwischen 20 und 30 J. verläuft die Kurve ebenfalls mit zwei Gipfeln, einer gegen 14⁰⁰ bis 16⁰⁰ Uhr und der andere gegen 24⁰⁰ bis 2⁰⁰ Uhr. Der Nachtgipfel ist hier höher, obwohl auch individuell am Nachmittag der höchste Peak erreicht wird.

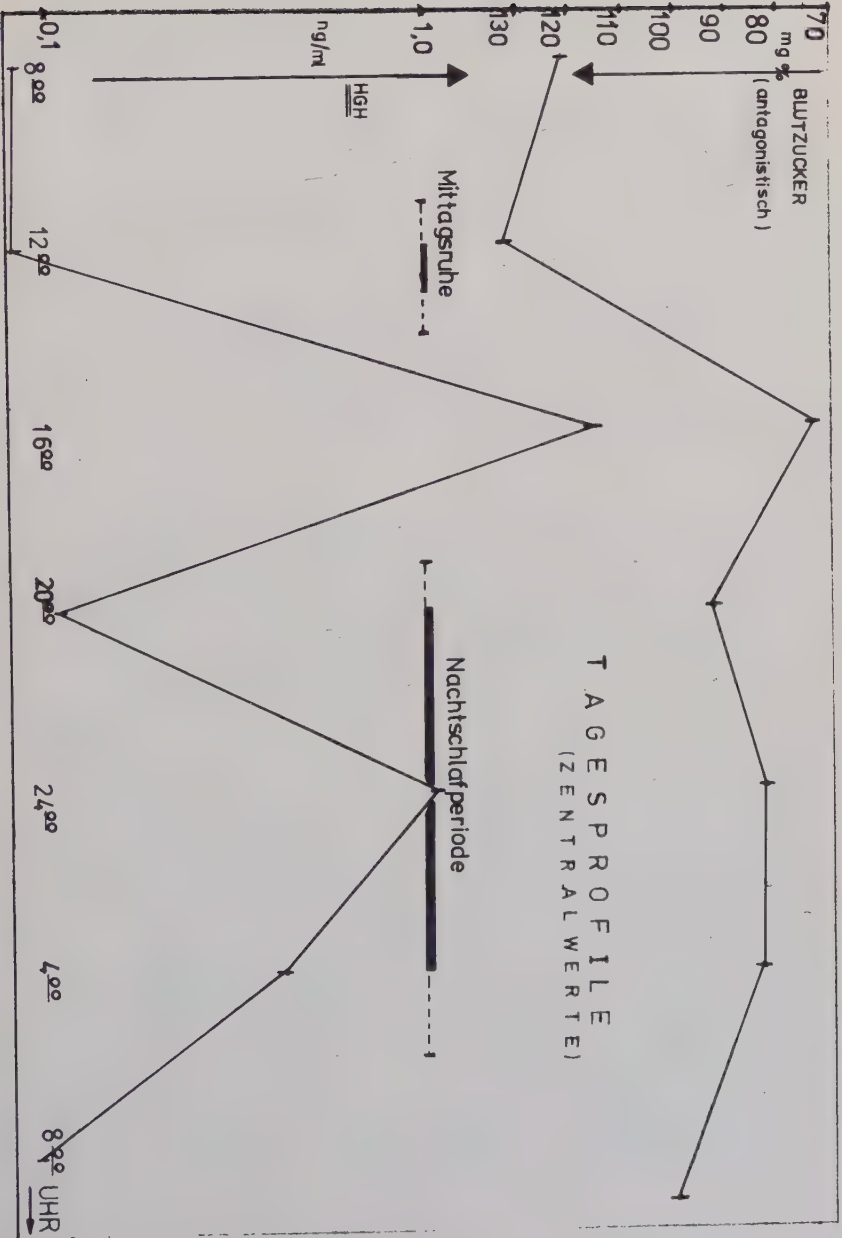
Dies wird mit der Tagesschlafkurve in Einklang gebracht. Bei den geprüften 6 Probanden zeigte eine Patientin praktisch keine Reaktion. Sie wurde für die Zentralwertbestimmung nicht herangezogen und im übrigen bei der Insulinhypoglykämie als Abweichung behandelt (Beispiel Hyperlipidämie).

Der höhere Peak am Nachmittag gegenüber dem in der Nacht ist nicht durchweg mit Tagesschlaf zu erklären, da die Ruhepause im Städt. Krankenhaus für chronisch und Alterskranke zwischen 12⁰⁰ und 13⁰⁰ Uhr stattfand und der HGH-Gipfel erst um 16⁰⁰ Uhr zu messen war.

Eine deutliche Kongruenz scheint zwischen Blutzuckerabfall (bei Patel nicht aufgeführt) und HGH-Sekretion zu bestehen.

(In der Kurve dargestellt im negativ-abfallenden Sinn, so daß die Parallelität besser erkennbar wird.

S. Tabelle Nr. 5)



5. Signifikanzberechnungen

Es wurden zwei Methoden zur Signifikanzberechnung angewendet:

1. Für die Untersuchung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Basalspiegel wurde die χ^2 -Kontingenz angewendet, mit zweiseitiger Fragestellung.

Es wurden jeweils die drei Altersgruppen gegenübergestellt in vier Feldern (0,1, 0,1-2,33; 2,34-5,0; 5,0)

Es wurden folgende Werte erhalten:

Chiquadrat 5,09 ; Freiheitsgrad 6 n= 217

Chiquadrat 7,41 ; Freiheitsgrad 6 n= 98

Aus den Geigy-Tafeln konnte ein signifikanter Unterschied im 50% Bereich nicht gefunden werden.

2. Für die Gegenüberstellung der Geschlechtsgruppen bei den Basalspiegeln wurde der Wilcoxon-test für zwei Stichproben mit zweiseitiger Fragestellung angewendet. Zwischen den Geschlechtern gibt es im 10% Bereich keinen signifikanten Unterschied (2p größer 0,1)

3. Bei der Untersuchung der Insulinhypoglykämietests auf Alters- und Geschlechtsbezogenheit wurde jede Gruppe 1. mit der altersverschiedenen und 2. mit der geschlechtsverschiedenen auf Unterschiedlichkeit mit dem Wilcoxon-test für zwei Stichproben geprüft (z.B. 61 - 70 J. weiblich gegen 71 - 80 J. weiblich ; 61 - 70 J. weiblich gegen 61 - 70 J. männlich für jeden Wert, z.B. 0, 15, 30 Minuten usw.)

A) Es ergibt sich im 10% Bereich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der weiblichen Altersgruppen untereinander.

B) Signifikanz im 10% Bereich (2p größer 0,05 aber kleiner 0,1 fand sich bei:

a. dem 90 Minutenwert im Vergleich der 61 - 70jähr. mit den über 80jähr. Männern (61 -70 J. höher)

b. den 60 und 90 Minutenwerten im Vergleich der 61 bis 70jähr. Frauen mit den 61 - 70jähr. Männern (Männer höhere Werte).

C) Signifikanz im 1% Bereich (2p größer 0,001 aber kleiner 0,01) fand sich bei den 60, 90 und 120 Minutenwerten im Vergleich der 71 - 80jähr. Frauen mit den 71 - 80jähr. Männern (Männer höhere Werte).

D) Kein signifikanter Unterschied im 10% Bereich (2p größer 0,1) fand sich im Vergleich der über 80jähr. Frauen mit den über 80jähr. Männern.

C Diskussion

1. Basalspiegel des Wachstumshormon

Eine allgemeine Tendenz zur Abnahme mit fortschreitendem Alter ist für die Basalspiegel bislang nicht sicher festgestellt worden. Nach R. Schmidt (1972) gibt es für eine altersbedingte Abnahme keinen Anhaltspunkt. Von Vidalon et al (1973) und Sandberg et al (1973) liegen unterschiedliche Untersuchungen vor.

So sah Vidalon einen Abfall der HGH-Spiegel im Alter von 50 bis 59jährigen normalgewichtigen Frauen, bei Übergewichtigen fehlt diese Tendenz. Die Untersuchungen der Autoren ergab einen Mittelwert von $2,1 \pm 1,5$ ng/ml, Patientenzahl nicht genannt.

Sandberg fand bei Untersuchungen an 12 jüngeren (25J.⁺⁹) und 14 älteren Männern (70J. $\pm$ 6) einen höheren Wert für die älteren Männer ($0,57 \pm 0,32$ ng/ml gegenüber $2,49 \pm 1,93$ ng/ml). Wie schon aus den Zahlen hervorgeht reicht der Mittelwert für die älteren Männer in den der jüngeren hinein. Bei genauerem Betrachten der Werte in der Tabelle erweist sich der Unterschied als nicht signifikant (im 5% Bereich).

Für diese Bestimmungen wurden 217 weibliche und 98 männliche Probanden herangezogen. Es scheinen zwar im allgemeinen die HGH-Basalwerte im Alter niedriger zu liegen als im jüngeren Erwachsenenalter, ein geschlechtsbezogener Unterschied ließ sich jedoch nach den Signifikanzberechnungen in allen drei Altersgruppen nicht ermitteln. Es wurde für weibliche und männliche Probanden ein Mittelwert von $1,69 \pm 1,90$ ng/ml gefunden. Der größte Teil der Werte fand sich im unteren Normbereich (168 Patientinnen = 77,4% bis 2,34 ng/ml und 79 Patienten = 80,6% bis 2,34 ng/ml).

Wegen der breiten individuellen Streuung (nach Unger gilt auch noch 10 ng/ml als normal bei Fehlen sonstiger Symptome) erschien der arithmetische Mittelwert nicht sinnvoll, der Zentralwert von 1,10 ng/ml gibt die Häufigkeitsverteilung besser wieder.

Insgesamt fanden sich vier Werte über 10 ng/ml, deren weitere laborchemische Abklärung nicht mehr möglich war, da die Patienten nicht mehr zugänglich waren. Aus den klinischen Symptomen ließ sich jedoch kein Anhaltspunkt für eine Akromegalie ableiten.

Für die 14 Patienten, deren Spiegel über 5,0 ng/ml lagen, gilt dies sinngemäß. Eine Überprüfung wäre hier allerdings nicht so dringlich, da Werte bis 10 ng/ml durchaus noch normal sein können.

Die unterhalb von 0,1 ng/ml liegenden Werte müssen, da nach unten keine Grenze bekannt ist, als normal akzeptiert werden. Einen Hypopituitarismus kann man jedenfalls nicht aus den erniedrigten Basalwerten ohne weiteres ableiten.

2. Medikamentenwirkung

Bei den Patienten, die mit zwischenhirnwirksamen Medikamenten behandelt wurden, handelt es sich um solche, die unter Dauertherapie standen. Untersucht wurde also eine Medikamentendauerwirkung auf das HGH.

Über Wirkungen von Medikamenten auf die Hypophyse bzw. Hypothalamus-Zwischenhirn und die HGH-Sekretion liegen erst wenige neuere Untersuchungen vor.

a. So sah Syvälahti und Kanto 1975 bei zehn Probanden (6 weibliche und 4 männliche) im Experiment einen Anstieg von HGH nach Diazepamgabe (5 und 10 mg) besonders nach i.v.-Gabe von 10 mg. Jedoch konnten sie eine Langzeitwirkung nicht feststellen. Neuroleptika sollen ihrer Meinung nach einen suppressiven Effekt auf die HGH-Werte haben.

Bei den Patienten aus der Untersuchungsreihe, die Diazepam oder Meprobamat erhielten, ließ sich schon wegen der geringen Zahl (6) keine Tendenz feststellen, die Werte selbst heben sich aber auch nicht ab, was wahrscheinlich daran liegt, daß eine Dauertherapie in dieser niedrigen Dosierung keine besonderen Auswirkungen zeigt (s. oben).

b. Antiparkinsonmittel und Neuroleptika haben eine antagonistische Wirkung, wie mehrfach gezeigt wurde. Neuerdings wird die Narkolepsie z.B. mit Larodopa behandelt, Haloperidol als Antidot hebt den Effekt auf (Gilbert et al 1976). Dies wird mit dem Dopaminmangel im Gehirn der Patienten erklärt. Dennoch ist es umstritten, ob L-Dopa eine stimulierende (Boyd et al) oder sogar eine suppressive Wirkung (Chiodini et al) auf die HGH-Sekretion hat. Die Mehrzahl der Autoren glaubt jedoch an eine stimulierende Wirkung, die über eine Dopaminanreicherung eintreten soll.

Die Zahl der untersuchten Patienten beträgt 5, mit Biperiden zusammen 9. Bei diesen 9 Patienten scheint eine leichte Tendenz zu höheren Werten zu bestehen. Statistisch konnte dies jedoch nicht untersucht werden, da die Probandenzahl ungenügend war.

c. Neuroleptika

Als Neuroleptikum kam vorwiegend Haloperidol zur Anwendung. Haloperidol müßte entsprechend seiner Anti-Dopaminwirkung einen HGH-suppressiven Effekt haben (Syvälähti, Kanto, Gilbert). Unter der Dauertherapie mit Haloperidol u.a. Neuroleptika ergibt sich bei 10 Patienten keine Tendenz. Der Zentralwert liegt bei 1,12 ng/ml gegenüber dem Zentralwert 1,10 ng/ml bei der Gesamtzahl der Probanden (Mittelwert $1,22 \pm 0,9$ gegen $1,69 \pm 1,90$ ng/ml). Eine statistische Untersuchung wurde wegen der Inhomogenität der Gruppe nicht angestellt.

d. Tricyclische Antidepressiva

Über die Wirkung dieser Medikamentengruppe im Hinblick auf die HGH-Beeinflussung scheint nicht viel bekannt zu sein. Nach Carroll kommt es zu einer HGH-Suppression bei Depression (depressive illness).

Die HGH-Spiegel normalisieren sich nach Behandlung der Depression, die ja wohl unter anderem mit dieser Medikamentengruppe erfolgt. Eine noch weitergehende HGH-Steigerung als bis zur Norm bei dieser Medikamententherapie ist nicht bekannt.

Aus unseren Werten läßt sich eine Tendenz nicht erkennen. Für eine statistische Untersuchung reichen sie nicht aus.

e. Anabolika

Die Wirkung von Anabolika, d.h. androgenen Hormonen mit mehr anaboler und schwächerer androgener Wirkung, wurde in der Pädiatrie, wo sie vorwiegend zur Anwendung kommen, mehrfach untersucht (Illig und Prader, Hochmann und Zaron, Zachmann, Prader, Laron, Hochmann und Karet,

(Martin u.a., Girard, Vest)

Alle Autoren bestätigen die unterstützende Wirkung von Anabolika auf das Wachstum und die Mehrzahl beobachtete auch eine HGH-stimulierende Wirkung. Was für die Pädiatrie gilt, scheint sich auch für die Geriatrie zu bestätigen. Bei der hier geübten Dauertherapie mit Anabolika ergeben sich erhöhte Werte ($x = 4,43 \pm 3,72$), die im 5% Bereich signifikant erhöht sind.

f. Nuran^R = Cyproheptadien

Falck und Nell wiesen 1972 eine appetitanregende und dadurch bedingt eine gewichtsfördernde Wirkung nach. Bei unserem Patientengut wurde Cyproheptadien ebenso wie bei der damaligen Untersuchung abends verabreicht, in einer Dosierung von 4 - 8 mg/d. Diese abendliche Verabreichung geschah wegen der sedierenden Nebenwirkung. Die morgens früh unter Ruhe- und Nüchternbedingungen gemessenen HGH-Basiswerte waren signifikant höher (2p größer 0,001 aber kleiner 0,01) bei den mit Nuran behandelten Patienten als bei der gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Vergleichsgruppe.

Der Serotoningehalt des Hypothalamus steigt bei insulin-induzierter Hypoglykämie an (Winkelmann et al). Nuran ist als Serotoninantagonist wirksam und soll im Insulin-hypoglykämietest das HGH supprimieren (Bivens). Gleichzeitig soll der Blutzucker dabei aber abfallen. Die steuernde Funktion des Serotonin vom limbischen System aus auf das Hypothalamus-Hypophysen-System ist schon erwähnt worden. Nach Sturm liegt bei der Alterskachexie eine zentrale Störung des Energiehaushaltes vor. Dabei sollen vorwiegend die Verbindungen zwischen Basalganglien und dem limbischen System gestört sein, so daß die Integrationsfunktionen der formatio reticularis enthemmt sein sollen.

Die positive Wirkung des Cyproheptadien, wie oben bereits erwähnt, auf Appetit- und Gewichtszunahme scheint sicher zu sein. Zwischen den unter Cyproheptadien erhöhten HGH-Basalspiegeln und der Cyproheptadien-bedingten HGH-Suppression im IHT scheint ein gewisser Widerspruch zu bestehen. Da jedoch die HGH-Basalspiegel bei Alterskachexie und gleichzeitiger Cyproheptadien-therapie erhöht sind, läßt sich annehmen, daß Cyproheptadien über die hemmende (bezw. sedierende) Wirkung im Gebiet der Basalganglien und der formatio reticularis die oben erwähnten Integrationsfunktionen verbessert.

Als Ausdruck der nun verbesserten Regulation in den vegetativen Zentren steigt der HGH-Spiegel im Gefolge der wieder hergestellten zentralen Hypothalamussteuerung. Bei Gesunden, also bei Nichtvorhandensein von Zwischenhirnstörungen kann Nuran (im Insulinhypoglykämietest) hemmend wirksam sein (Bivens).

Es bleibt jedenfalls festzustellen, daß unter Nuran nicht nur der Appetit meßbar gefördert wird und eine Gewichtszunahme festzustellen ist, sondern, daß auch die HGH-Nüchternspiegel meßbar höher liegen. Diese drei Parameter bestätigen die anabolisierte Stoffwechsellage.

Eine der drei Patientinnen, die einen Basalspiegel über 10 ng/ml hatten, stand im übrigen unter Nuran und Anabolikatherapie (was zur Berechnung nicht verwertet wurde, weil eine Doppelmedikation vorlag).

3. Insulinhypoglykämietests

Die mit 0,1 E Alt-Insulin pro kg Körpergewicht durchgeführten Insulinhypoglykämietests zeigten im allgemeinen Verlauf bei den älteren Patienten gegenüber den Jüngeren keine abweichende Tendenz.

Zunächst wird festgestellt, daß ebenso wie bei Jüngeren der zeitliche Eintritt des HGH-Gipfels in über 50% der Fälle 60 Minuten nach Insulininjektion erfolgte.

Jeweils 17% erreichten ihr HGH-Maximum nach 30 oder 90 Minuten. Auf eine Insulinempfindlichkeit oder-unempfindlichkeit daraus schließen zu wollen, erscheint nicht angebracht, da es sich um eine Gauß'sche Verteilung handelt (s.S.53)

Insulinempfindlichkeit tritt vorwiegend bei Zirrhosekranken und Diabetes mell. auf, solche Fälle kamen hier in der Regel nicht vor, da sie nach Möglichkeit vorher aussortiert wurden (s. Patientengut S.32)

Auch die Art der Reaktion bleibt gleich, d.h. 0,1 E Alt-Insulin pro kg Körpergewicht genügt im allgemeinen eine Hypoglykämie zu erzeugen, die ihrerseits zu einer entsprechenden HGH-Stimulation führt.

Abweichungen im einzelnen:

Unterschiede ergeben sich in der Höhe der HGH-Werte bei den Insulinhypoglykämietests.

Während Unger et al 1965 noch höhere HGH-Werte für Frauen vor der Menopause gegenüber den gleichaltrigen Männern feststellten, sahen Vidalon et al 1973 absinkende Werte für Frauen kurz vor der Menopause.

Sandberg et al fanden 1973 bei älteren Männern höhere Werte für HGH als bei jüngeren.

Andere Autoren fanden generell einen Abfall der STH-Sekretion im Alter, machten aber bei den Untersuchungen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern (Pusch und Wegener 1976).

Die höheren HGH-Werte bei Frauen im praeklimakterischen Alter werden mit der stimulierenden Wirkung des Östrogens erklärt (Vidalon). Nach der Menopause fällt diese Östrogenwirkung aus. Dagegen steigen die Gonadotropine an, im Serum und in der Hypophyse. Dies entspricht der Vermehrung der basophilen Zellen der Hypophyse (Schmidt 1972).

Das Testosteron fällt im Alter entsprechend ab.

Die hier gemessenen Basalspiegel des HGH weisen ab dem 60. Lebensjahr zunächst auf einen niedrigen Spiegel hin, für beide Geschlechter aber gleich. Bei den Frauen scheint sich damit die Tendenz zu bestätigen, die Vidalon beschrieb. Ein weiteres kontinuierliches Abfallen konnte jedoch nicht festgestellt werden. Mit Erreichen der Menopause scheint sich also ein, wenn auch niedrigeres Niveau, eingestellt zu haben, das HGH wird auf Kosten der Gonadotropine erniedrigt (eosinophile Zellen nehmen relativ mehr ab gegenüber den basophilen).

Bei den Männern gibt es eine derartige Zäsur nicht. Die Gonadotropine steigen nur allmählich an.

Aus den Tests geht hervor, daß bei den 60- bis 80jährigen kein wesentlicher Abfall des HGH stattfindet. Jenseits des 80. Lebensjahres fällt dann das HGH rapide ab und erreicht das Niveau der Frauen in der Menopause.

Es scheint sich auch hier die Tendenz zu bestätigen, daß eine Zunahme der Gonadotropine (der basophilen Zellen) auf Kosten des HGH und anderer Hormone stattfindet (der eosinophilen und chromophoben Zellen).

Als weitere Beobachtung ist festzustellen, daß zumindestens in unserem Krankengut gehäuft hypothalamische Minderreaktionen auftreten. 6 Probanden weisen trotz ausreichenden Blutzuckerabfalls eine sehr mäßige HGH-Reaktion auf. Eine Patientin darunter läßt dies bei der Tagesprofiluntersuchung bestätigen. Sie reagiert nicht wie üblich, bei Schlafbeginn oder entsprechender Tageszeit mit Erhöhung des HGH.

3 Patientinnen reagierten verzögert auf die Insulingabe mit Erhöhung des HGH. Der Blutzuckerabfall setzt erst 90 bis 120 Minuten nach Insulingabe ein. Dennoch wiederholt sich der HGH-Mechanismus, d.h. spätestens eine Stunde nach Blutzuckerabfall kommt es zur HGH-Stimulation. Diese Reaktion stützt die These, daß der HGH-Anstieg nicht vom Insulin, sondern vom Blutzuckerabfall abhängig ist, wie z.B. Lakatua et al 1974 behaupteten.

Wie schon bei den Ergebnissen erwähnt, leiden zwei der Patienten an Stoffwechselstörungen (Gicht und Hyperlipidämie) die eine Störung der HGH-Sekretion an sich schon bedeuten können.

Die verminderte HGH-Reaktion beim Diabetes mell. ist bekannt (Stephan et al). Die Gicht und die Hyperlipidämie sind Stoffwechselerkrankungen aus demselben Formenkreis, so daß ein gleiches Verhalten bei der HGH-Sekretion angenommen werden muß (Bagdade).

Bei den restlichen 4 Patienten muß man wohl eine hypothalamisch-hypophysäre Minderreaktion annehmen, zumal der Blutzucker in den meisten Fällen mehr als 40% oder auf 40 mg% mindestens abfiel. Ein Abfall um 20% wird aber von Glick et al schon für genügend angesehen, eine HGH-Sekretion zu stimulieren.

In Prozent ausgedrückt sind es 2,3% bzw. 3,5% von 58 Probanden, die demnach durch cerebrale Vorgänge die Fähigkeit verloren haben, daß der Hypothalamus auf Hypoglykämie reagiert. Ob dies repräsentativ für alle älteren Patienten ist, mag dahingestellt sein. Das Patientengut in einem Krankenhaus für chronisch und Alterskranke stellt diesbezüglich eine negative Auswahl dar.

Ein Patient wies erhöhte Werte auf. Er hatte allerdings eine akute Lebererkrankung und das Serum wies noch erheblich erhöhte Transaminasen auf.

Beck (2) sah bei einer aktiv chronischen Hepatitis einen paradoxen Anstieg des HGH. Dies könnte für unseren Fall wohl ebenfalls zutreffen.

Abschließend sei festgestellt, daß der Insulinhypoglykämietest auch im Alter anwendbar ist (geringe Nebenwirkungen) und als empfindlicher Test für das Hypothalamus-Hypophysen-System gelten muß.

4. Tagesprofile

Die zusätzlich durchgeführten Tagesprofiluntersuchungen weisen daraufhin, daß auch bei älteren Patienten ein Tagesrhythmus der HGH-Sekretion existiert, wie auch bei jüngeren Patienten vorgefunden wird. Es scheint allerdings eine geringere Sekretion vorzuherrschen.

Das Tagesprofil gibt offenbar aber auch einen ebenso guten Hinweis auf die Hypothalamus-Hypophysenfunktion, wie der Insulinhypoglykämietest, es zeigt sich nämlich bei einer Patientin mit sehr geringer Reaktion im IHT, im Tagesprofil eine praktisch nicht vorhandene Sekretion, bei einer anderen mit relativ geringer Reaktion im IHT fand sich im Tagesprofil ebenfalls eine recht niedrige HGH-Sekretion.

Die Tagesprofile verlaufen zweigipflig, wie bei jüngeren Probanden. Es zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch ein höherer Gipfel um 16⁰⁰ Uhr und ein etwas niedrigerer um 24⁰⁰ Uhr.

Dieses Verhalten ist gegenüber Voruntersuchungen unterschiedlich. Patel et al (1972) fanden durchschnittlich einen höheren Gipfel in der Nacht, obwohl auch die individuellen Spitzenwerte um 16⁰⁰ Uhr lagen. Dieser

Unterschied beruht meines Brachtens in der verschiedenen Blutentnahmetechnik. Während die Untersuchung von Patel, Alford u.a. mit einer kontinuierlichen Blutentnahme erfolgte (es wurde über 4 Stunden Blut gesammelt und anschließend gemessen) wurde hier jeweils jede 4. Stunde ein aktueller Wert entnommen. Da die HGH-Sekretion während der Nachtperiode offenbar länger erhöht ist, ergibt sich durch integrative Messung natürlich ein insgesamt höherer Wert gegenüber der Nachmittagsperiode, in der das HGH ebenfalls erhöht ist. Ein Tagesprofil, das stündlich aktuell gemessene Werte wiedergibt, könnte über den Unterschied der Meßmethode Aufschluß geben.

Die Diskussion, ob HGH-Sekretion vom Schlafeintritt abhängt oder von Stoffwechselvorgängen, ist noch nicht beendet. Die Tagesprofilkurven, die hier vorliegen, zeigen einen guten Zusammenhang mit dem Blutzuckerabfall.

Außerdem paßt die hier vorgefundene Tagesschlaf- oder Ruheperiode schlecht zur HGH-Sekretion, so daß eine Abhängigkeit von Änderungen der Stoffwechsellage wahrscheinlicher ist.

Diese Änderungen stimmen im übrigen wohl besser mit dem endogenen Rhythmus überein.

Die Ergebnisse zeigen, daß noch einige Fragen offen sind, die durch weitergehende Untersuchungen geklärt werden müßten. So wird die Wirkung mancher Medikamente (insbesondere Anabolika und Nuran) auf das Hypothalamus-Hypophysen-System auch in der Geriatrie weiter und umfassender untersucht werden müssen (im Belastungstest z.B.).

Es zeigt sich auch hier wieder, daß das Alter zwar seine spezifischen Veränderungen auch im Hypothalamus-Hypophysen-System aufweist, daß man aber physiologische von pathologischen Vorgängen sehr wohl trennen kann. Und es zeigt sich, daß die Annahme, im Alter nehme die Hormonsekretion ab, eben zu einfach ist. Es konnte ein geschlechtsbezogenes Verhalten aufgezeigt werden. Erst über 80 J. ähneln sich Männer und Frauen in ihrer HGH-Sekretion bzw. Hypophysenfunktion. Von diesem Zeitpunkt an kann man wohl von einem greisenhaften Verhalten sprechen, bezüglich der Hormon- bzw. HGH-Sekretion.

Zusammenfassung

Im Herbst 1974 wurden bei 217 weiblichen und 98 männlichen Patienten des Städt. Krh. für chronisch und Alterskranke Charlottenburg (ein kleiner Teil der Patienten stammte aus einer chirurgischen Abteilung eines Akutkrankenhauses) Ruhe- und Nüchternwerte des HGH im Serum bestimmt: sog- Basalspiegel.

An 6 Patienten wurden Tagesprofile gemessen.

Im Frühjahr 1975 folgten dann Insulinhypoglykämietests an 58 Probanden, 35 weibliche und 23 männliche.

Ergebnisse:

1. Die Basalspiegel liegen im Alter durchschnittlich niedriger, geschlechtunabhängig.
(Zentralwert 1,1 ng/ml
arithmetischer Mittelwert $1,69 \pm 1,9$ ng/ml)
2. Erhöhte Basalspiegel weisen nicht auf eine Akromegalie hin, es ergibt sich keine Übereinstimmung mit den klinischen Befunden. Das gleiche gilt für erniedrigte Basalspiegel sinngemäß.
- 3a. Unter Medikation mit Meproamat, Diazepam, Neuroleptika und tricyclischen Antidepressiva finden sich keine Veränderungen der HGH-Basalspiegel. Sie sind so hoch wie bei Patienten ohne diese Behandlung.
- b. Für eine Signifikanzberechnung der Beeinflussung der HGH-Basisspiegel durch Antiparkinsonmittel reichte die Zahl der Probanden nicht aus. In dieser Gruppe fand sich aber eine erhöhte Tendenz der Werte, der Zentralwert ist höher als normal. Diese Tendenz findet ihre Bestätigung in mehreren Literaturangaben zu diesem Komplex.
- c. Bei der Untersuchung der Anabolikawirkung ließ sich eine Erhöhung der HGH-Basalspiegel unter dem Einfluß dieser Hormone feststellen.

Die Werte waren im 5% Bereich der Signifikanz erhöht. Diese Wirkung der Anabolika auf die HGH-Spiegel wird von anderen Autoren bestätigt, einesteils als direkte Wirkung, anderenteils als unterstützende Wirkung auf das Wachstum.

d. Für die mit Cyproheptadien (Nuran^R) behandelten Patienten fand sich im 1% Bereich der Signifikanz eine erhöhende Wirkung auf die HGH-Basispiegel. Für diese Wirkung oder Tendenz findet sich in der Literatur, die diesbezüglich sehr spärlich ist, kein Hinweis. Die positive Einflußnahme auf Appetit und damit Körpergewicht bei Kindern und geriatrischen Patienten (Anorexia senilis) ist nachgewiesen. Die Wechselwirkung zwischen Cyproheptadien und HGH in diesem Zusammenhang wäre weiter wissenschaftlich abzuklären.

4. Die HGH-Sekretion bei den Insulinhypoglykämietests verläuft dem Zeitpunkt der Reaktion nach ähnlich wie bei jüngeren Patienten. Die Peaks liegen bei über 50% nach 60 Minuten nach Insulingabe i.v. Die Verteilung entspricht einer Gauß'schen Kurve. Die individuellen Kurven dagegen verlaufen recht unterschiedlich. Es zeigt sich eine zeitliche Übereinstimmung mit dem Blutzuckerabfall, d.h. das HGH-Maximum fällt zeitversetzt mit dem Blutzuckerminimum zusammen. Bei Frauen findet sich nach der Menopause eine konstante Reaktion bis ins Greisenalter, bei Männern kommt es zu einem allmählichen Abfall des HGH ohne zeitliche Zäsur.

$\bar{x} = 1,72 \pm 2,25$
n = 37

$\bar{x} = 1,85 \pm 2,25$
n = 60

$\bar{x} = 1,61 \pm 1,84$
n = 120

>10,0	8,50	>10,0	2x 5,0	6,20	>10,0
			4,7		
			4,65		
			4,50		
			2x 3,4		
			3,25		
4,7			3,15	3,00	2,99
3,9			2,95	2,95	2,99
3,3			2,65	2,65	2,88
3,2	5,00		2,35	2,39	2,50
2,95	4,25	5,00	2,05	2,10	2,15
2,25	3,05	3,90	1,95	1,95	1,99
2,15	2,20	2,88	1,80	1,82	1,90
1,72	2,05	2,10	1,68	1,68	1,72
1,60	1,80	1,95	1,60	1,60	1,62
1,55	1,65	1,68	1,45	1,45	1,50
1,32	1,50	1,50	1,42	1,45	1,45
1,30	1,50	1,50	1,35	1,40	1,40
1,29	1,45	1,48	1,30	1,35	1,35
1,25	1,30	1,35	1,15	1,20	1,28
1,22	1,25	1,25	1,12		1,12
1,05	1,10	1,10	1,10		1,10
1,00	1,05	1,05	1,05	1,05	1,00
0,80	1,00		1,00	0,92	0,82
0,68	0,85	0,85	0,82	0,75	0,75
0,68	0,85		0,75	0,70	0,60
0,55	0,78		0,65	0,65	0,62
0,45	0,64	0,60	0,60	0,60	0,60
0,35	0,58		0,59	0,55	0,55
0,20	0,48		0,50	0,50	0,50
0,12	0,41	0,40	0,50	0,50	0,49
0,11	0,39	0,38	0,48	0,48	0,42
0,10	0,35	0,35	0,41	0,40	0,40
0,10	0,30	0,25	0,40	0,38	0,31
0,10	0,20	0,19	0,31	0,30	0,25
0,10	0,18	0,12	0,25	0,23	0,20
			0,30	0,20	0,18
0,03			0,10	0,18	0,12
0,01	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
0,01	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
0,01	0,10	0,10	0,01	0,01	0,01
			0,01	0,01	0,01

ng/ml

61 - 70 J.

71 - 80 J.

über 80 J.



$\bar{x} = 1,23 \pm 1,48$
n = 34

$\bar{x} = 1,41 \pm 1,32$
n = 35

$\bar{x} = 1,91 \pm 2,34$
n = 29

> 10,00

5,00
4,70
4,30
4,10
3,50
3,05
2,72
1,39
1,38
1,25
1,20
0,95
0,86
0,85
0,70
0,55
0,50
0,48
0,46
0,45
0,45
0,43
0,43
0,40
0,39
0,35
0,30
0,19
0,15
0,10
0,10
0,10
0,10

5,55
4,80
3,20
3,10
2,68
2,55
2,50
2,48
2,21
2,13
1,48
1,47
1,43
1,30
1,25
1,24
1,21
1,16
1,09
0,95
0,88
0,85
0,79
0,71
0,67
0,50
0,41
0,30
0,20
0,10
0,10
0,10
0,10

7,00
5,00
5,00
4,65
3,05
2,10
2,05
1,99
1,81
1,72
1,50
1,20
1,05
1,02
0,98
0,95
0,83
0,62
0,58
0,48
0,45
0,45
0,31
0,30
0,20

0,01

0,01

0,01
0,01

ng/ml

61 - 70 J.

71 - 80 J.

über 80 J.



Anhangstabelle Nr. 2

Insulinhypoglykämietests nach Werten geordnet

Z = Zentralwert

	0'	15'	30'	60'	90'	120'	180'
	0,28	0,37	1,19	4,33	1,35	0,68	0,46
Z = Zentralwert = Mittelwert von 6+7					n = 12		
	2,55	6,60	17,50	21,50	15,34	5,48	20,00
	1,70	2,80	16,00	11,90	4,40	4,81	10,46
	0,91	1,80	14,61	10,71	3,43	2,00	1,95
	0,91	0,82	5,83	5,31	2,99	1,14	1,07
	0,78	0,76	1,99	4,98	2,13	0,93	1,00
	0,53	0,38	1,85	4,85	1,53	0,87	0,71
	0,03	0,35	0,52	3,81	1,17	0,49	0,21
	0,02	0,01	0,40	3,07	1,07	0,41	0,03
<	0,01	<0,01	0,12	0,70	1,04	0,29	0,03
<	0,01	<0,01	0,01	0,51	0,38	0,11	0,01
<	0,01	<0,01	<0,01	0,02	0,02	0,01	0,01
<	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01



71 bis 80 Jahre

ng/ml GHG

0,02	0,41	4,97	9,66	7,96	3,82	0,60
Z = Mittelwert von 3 u. 4						

n = 6

4,70	7,10	16,00	24,00	24,00	25,00	1,18
1,29	2,41	8,99	10,80	10,80	6,60	0,65
0,03	0,75	8,00	9,76	8,82	5,30	0,61
0,01	0,07	1,94	9,55	7,10	2,33	0,58
0,01	0,01	0,67	8,75	2,98	0,73	0,39
<0,01	<0,01	<0,01	1,39	<0,01	<0,01	0,09

$\bar{x} = 1,01$	1,72	5,93	10,71	8,95	6,66	0,58
$s = \pm 1,88$	$\pm 2,79$	$\pm 6,22$	$\pm 7,34$	$\pm 8,35$	$\pm 9,34$	$\pm 0,36$



61 bis 70 Jahre

ng/ml GHG

0'	15'	30'	60'	90'	120'	180'	
1,09	0,62	3,18	19,80	19,96	8,10	1,06	Z

Z = Wert von 5

n = 9

2,21	8,46	19,53	44,00	31,25	24,22	7,41
2,13	2,54	16,45	40,00	26,50	18,42	4,71
1,43	1,57	14,97	28,50	25,71	17,00	3,05
1,24	0,82	12,87	26,50	20,00	16,50	1,99
1,09	0,62	3,18	19,80	19,96	8,10	1,06
0,67	0,52	1,83	16,82	12,59	5,02	1,06
0,01	0,01	0,37	14,84	5,57	3,08	1,00
0,01	0,01	0,01	10,83	4,12	2,50	0,09
0,01	0,01	0,01	4,02	0,98	0,54	0,01



71 bis 80 Jahre

ng/ml HGH

0,71	0,45	0,71	21,40	18,72	8,11	1,02	Z
Z = Mittelwert von 4 u. 5				n = 8			

4,70	2,20	4,35	71,00	37,00	44,00	6,52
2,72	1,94	3,55	37,00	34,00	37,00	6,18
0,95	0,77	0,82	34,00	23,34	22,81	4,51
0,86	0,45	0,71	23,85	20,00	9,72	1,08
0,55	0,44	0,70	18,95	17,44	6,50	0,95
0,46	0,35	0,33	16,00	12,82	6,10	0,64
0,43	0,17	0,29	15,37	11,80	4,69	0,53
0,01	0,01	0,01	1,33	1,72	0,85	0,34



61 - 70 Jahre

ng/ml HGH

0' 15' 30' 60' 90' 120' 180'

Z 0,94 0,72 1,87 8,90 3,70 2,21 0,92

Z = Wert von 9

n = 17

6,49	4,41	49,00	54,50	17,50	6,55	6,13
4,63	2,12	14,86	31,00	16,15	6,47	4,99
4,47	1,98	8,75	16,50	15,00	3,88	4,58
3,00	1,80	7,44	15,79	7,77	3,82	1,81
1,95	1,67	7,23	13,73	6,79	3,58	1,73
1,62	1,66	2,90	13,03	4,68	2,54	1,23
1,49	1,01	2,70	10,75	3,88	2,40	1,13
1,28	0,97	1,98	9,60	3,86	2,30	0,95
0,94	0,72	1,87	8,90	3,70	2,21	0,92
0,60	0,48	1,76	8,15	3,55	2,13	0,88
0,44	0,44	1,22	5,18	2,45	1,87	0,64
0,03	0,26	0,80	1,85	2,13	1,37	0,47
0,02	0,16	0,44	1,34	1,96	0,46	0,38
0,01	0,01	0,02	0,75	0,58	0,43	0,11
<0,01	0,01	0,01	0,68	0,43	0,25	0,03
<0,01	<0,01	0,01	0,43	0,04	0,01	0,01
<0,01	<0,01	<0,01	0,03	<0,01	<0,01	<0,01



über 80 Jahre

ng/ml HGH

0' 15' 30' 60' 90' 120' 180'

Z 0,53 0,48 1,44 12,37 6,94 2,70 1,59 **Z**

Z = Mittelwert von 3 u. 4 n= 6

1,99	1,46	5,57	31,00	22,78	17,21	6,10
0,83	0,63	3,60	23,72	13,70	13,70	4,01
0,58	0,53	1,93	16,00	8,80	3,40	2,25
0,48	0,43	0,94	8,73	5,08	2,00	0,93
<0,01	0,01	0,85	5,38	3,65	1,31	0,53
<0,01	0,01	<0,01	0,69	1,28	0,53	<0,01



über 80 Jahre

ng/ml HGH

Anhangstabelle Nr. 3
Blutzucker geordnet (abfallend)
Zentralwert = Z

Zentralwert = Mittelwert von 6 u. 7 n = 12

90,5 58,5 46,50 56,5 67,5 76,5 83 mg%

Abfall 48,6%

65	42	20	44	47	49	65
66	47	27	45	49	70	69
72	48	31	52	57	70	75
78	52	33	53	62	72	76
84	53	35	53	63	76	77
86	53	45	54	67	77	81
95	64	48	59	68	79	85
97	65	60	68	69	86	90
103	79	62	69	70	88	92
121	85	65	75	78	91	92
124	89	70	84	84	93	93
135	94	92	90	84	103	101

71 bis 80 Jahre

75,5 54 49,5 50 73 79 80 mg%

Zentralwert = Mittelwert von 3 u. 4 n = 6

Abfall 34,4%

67	19	12	37	35	41	66
71	36	24	50	72	70	74
75	43	36	50	73	76	75
76	65	54	50	73	82	85
81	70	57	65	74	86	92
109	77	69	78	83	101	111
0'	15'	30'	60'	90'	120'	180' min



61 bis 70 Jahre

Zentralwert = Wert von 5 n = 9

85 55 37 41 55 68 86 z

Abfall 56,6% mg%

76	33	20	36	37	44	66
77	34	32	37	48	60	71
82	38	32	37	50	61	78
83	41	33	38	53	68	84
85	55	37	41	55	68	86
85	61	38	44	63	70	89
87	69	51	45	67	77	89
98	69	51	59	69	84	102
115	77	70	76	81	96	109

71 bis 80 Jahre

86 51 32,5 39 59,5 60,5 77 z mg%

Zentralwert = Mittelwert von 4 u. 5 n = 8

Abfall 62,2%

79	41	20	26	32	34	70
83	41	21	32	45	41	71
83	49	22	34	52	50	71
85	49	32	35	56	60	72
87	53	33	43	63	61	82
90	54	36	49	63	67	97
96	56	46	59	69	77	106
100	57	47	63	72	80	116

0' 15' 30' 60' 90' 120' 180' min



61 - 70 Jahre

93 69 52 47 55 70 77 mg%

Zentralwert = Wert von 9 n = 17

Abfall 49,5 %

80	47	25	25	40	47	60
82	52	25	34	40	50	62
84	52	27	40	42	57	69
85	56	35	40	43	61	71
86	58	48	40	48	62	71
87	67	48	42	53	62	73
89	68	51	42	53	65	74
91	69	51	45	55	68	77
93	69	52	47	55	70	77
94	70	53	48	57	75	78
99	71	58	64	62	77	81
101	72	70	70	66	78	85
113	83	73	71	70	83	89
117	84	78	80	75	86	92
121	98	91	81	79	91	98
126	109	94	82	87	94	104
174	120	124	102	90	94	104
0'	15'	30'	60'	90'	120'	180' min



über 80 Jahre

82,5 55,5 37,5 42 57 62,5 83 mg%

Zentralwert = Mittelwert von 3 u. 4 n = 6

Abfall 54,5%

71	31	20	36	40	29	59
79	39	31	36	47	57	65
81	46	35	40	55	60	82
84	65	40	44	59	65	84
85	69	41	45	65	67	86
90	71	62	57	73	73	96

0' 15' 30' 60' 90' 120' 130' min



über 80 Jahre

Pat.	IHT Ergebnis	Rö.- Schädel	endokrin Befunde	Labor- chemie	Ge- wicht
weibl. 77 J. N. 1	Min. HGH BZ 0' 0,01 66 15' 0,01 53 30' 0,01 48 60' 0,01 68 90' 0,01 57 120' 0,01 72 180' 0,01 77	o.B.	unauff.	BSG 25/60 Ca 5,72 mVal SGOT 20 mU SGPT 22 mU	72 kg
weibl. 79 J. S. 2	Min. HGH BZ 0' 0,01 84 15' 0,01 53 30' 0,01 33 60' 0,70 53 90' 0,02 47 120' 0,01 49 180' 0,01 85	o.B.	keine	Na 160 alkal. Phos. 104 mU BSG 10/25	49,5kg
weibl. 82 J. J. 3	Min. HGH BZ 0' 0,6 89 15' 0,48 70 30' 1,22 52 60' 1,34 82 90' 0,58 79 120' 0,46 86 180' 0,47 78	o.B.	keine	BSG 55/72	
weibl. 86 J. D. 4	Min. HGH BZ 0' 0,01 94 15' 0,01 72 30' 0,02 73 60' 0,03 40 90' 2,13 43 120' 0,01 75 180' 0,01 81	o.B.	keine Tagesprofile: 8 ⁰⁰ 12 ⁰⁰ 16 ⁰⁰ 20 ⁰⁰ 24 ⁰⁰ 4 ⁰⁰ 8 ⁰⁰	BSG 83/120 Na 143 Harnstoff 54 mg% alk. Phosph. 81 mU Neutralfette 537 mg%	55,5kg

Medikamente	Diagnose
Novodigal 3x1/2 Aldactone 50 Amuno 1 Supp. Laroxyl 1 Tbl.	Herzinsuffizienz Deg. WS-Veränderungen Hypochrome Anämie bei Ulcus ventriculi und Dickdarmdivertikulose
Novodigal 2x 0,2 Aldactone 2x 50	Amaurose bds. bei Glaukom Herzinsuff. Sektionsdiagnose: Schädel o.B., allgem. Atheroskleros. rez. Lungenembolien chron. rez. Pyelonephr. Todesursache: akute Enterocolitis Peritonitis
Novodigal 2x 0,2 Dihydergot 3x1 Bactrim 2x2	Zust. nach Herzinfarkt Glaukom bds. Cerebralsklerose
Skleromexe Na-fluorid Refobacin	Degeneration der WS mit Keilwirbel- bildung AV-Block II.Grades schwere Cerebralsklerose, Inkont. Hyperlipidämie

Pat.	IHT Ergebnis	Rö.- Schädel	endokrin. Befunde	Labor- chemie	Ge- wicht
männl. 62 J. B. 5	Min. GHG BZ 0' 0,43 87 15' 0,35 41 30' 0,82 47 60' 1,33 34 90' 1,72 69 120' 0,85 61 180' 0,34 71	o.B.	keine	Harnsäure 8,0 mg% BSG 42/74 Harnstoff 37 mg% Kreatinin 1,0 mg%	57,3kg
männl. 65 J. G. 6	Min GHG BZ 0' 0,46 83 15' 0,77 53 30' 0,71 36 60' 71,0 49 90' 37,0 63 120' 44,0 34 180' 6,52 71	o.B.	keine	BSG 17/41 Bilirubin 2,72 SGOT 350 mU SGPT 350 mU Elektroph. normal alk. Phosph. 40 mU	79 kg
weibl. 69 J. L. 7	Min. GHG BZ 0' 0,01 71 15' 0,01 70 30' 1,94 57 60' 1,39 65 90' 0,01 73 120' 0,01 82 180' 0,58 85	angedeut. Hyperost. front.int kleinfl. Verkalk. d. Plexus chorio. mutitier. Veränder. bei Skle- rodermie verm. Kalk- salzgeh. d. Knochen	keine	BSG 45/98 Ges.E 8,1 Alb. 44,0 a ₁ 4,0 a ₂ 13,0 β ₂ 16,0 j 23,0 alk. Phosph. 71 mU	55 kg (leicht. Unter- gew.)

8 }
9 } s Seite 57 Text
10 }

Medikamente	Diagnose
Urosin 3x1 Amuno Kps. + Supp.	Gicht incarcerierte Schenkelhernie
Supramycin 2x2	passagerer Verschlussikterus (Cholangitis)
Novodigal 3x 0,1	progrssive Sklerodermie AV-Block I.Grades

Tagesprofile n = 5
geordnet

2 männlich
3 weiblich

Anhangstabelle Nr. 5

Tagesprofile

8 ⁰⁰		12 ⁰⁰		16 ⁰⁰	
Z	0,13 94	0,91 120	5,31 61		
	0,09 105	0,06 133	4,38 67		
	0,01 122	<0,01 133	1,42 74		
	<0,01 126	<0,01 145	0,01 103		
	<0,01 137	<0,01 163	<0,01 108		
HGH	BZ	HGH	BZ	HGH	BZ
ng/ml	mg%	ng/ml	mg%	ng/ml	mg%
ungeordnet n = 6					
K 6	<0,01 147	<0,01 133	<0,01 74		
Ra 5	0,09 94	0,91 120	5,31 67		
D 4	<0,01 105	<0,01 145	<0,01 116		
R 3	0,01 122	<0,01 133	0,01 103		
W 2	0,13 126	0,06 163	1,42 161		
S 1	<0,01 137	0,01 212	4,38 108		

Tagesprofile n = 5

geordnet

20 ⁰⁰		24 ⁰⁰		4 ⁰⁰		8 ⁰⁰			
Z	1,48	75	2,23	71	0,92	92	2,53	56	
	0,21	87	1,11	73	0,89	77	0,08	97	
	0,13	93	1,03	83	0,64	84	0,06	101	
	0,03	101	0,04	95	0,03	87	0,01	107	
	<0,01	111	0,01	116	0,02	94	<0,01	122	
HGH	BZ	HGH	BZ	HGH	BZ	HGH	BZ		
mg/ml	mg%	ng/ml	mg%	ng/ml	mg%	ng/ml	mg%		
		ungeordnet		n = 6					
K	6	0,03	111	2,23	95	0,02	84	<0,01	101
Ra	5	0,09	75	0,01	73	0,89	87	0,08	56
D	4	<0,01	87	<0,01	96	<0,01	49	<0,01	97
R	3	0,21	101	0,04	117	0,64	98	0,01	122
W	2	1,48	93	1,17	71	0,03	77	0,06	107
S	1	<0,01	197	1,03	83	0,92	94	2,53	122

LITERATUR

Adamson, U., Cerasi, E.

Time bound effects of exogenous human growth hormone and glucose induced insulin release in man.

VIII. Congress of the Intern. Diabetes Federation 1973, Excerpt. med. Found. (Amst.) ICS 280, 30 (1973)

Alford, F.P.; Baker, H.W.; Burger, H.G.

The secretion rate of human growth hormone
I. Daily secretion rates, effects of posture and sleep.

J. clin. endocrin. 37, 515 (1973)

Alford, F.P.; Baker, H.W.G.; Burger, H.G.; de Kretzer, D.M.
Hadson, B.; Johns, M.W.; Masterton, J.P.; Patel, Y.C.
Rennie, G.C.

Temporal patterns of integrated plasma hormone levels during sleep and wakefulness.

I. Thyroid-stimulating hormone, growth hormone and cortisol.

J. Clin. Endocr. 37, 841 (1973)

Alford, F.P.; Baker, H.W.G.; Burger, H.G.; Cameron, D.P.
Keogh, E.J.

The secretion rate of human growth hormone
II. Acromegaly, effect of Chlorpromazin treatment.

J. Clin. Endocrin. 38, 309 (1974)

Althoff, P.H.; Beyer, J.; Schöffling, K.

Frühdiagnose der Akromegalie

Dtsch. Ärzteblatt, Heft 52, S. 3527-32 (1973)
Heft 1, S. 15-22 (1974)

Arendt, A.

Altern des Zentralnervensystems

in Handbuch der allgem. Pathologie, VI, 4,
S. 490- 542

Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York,
1972

Bagdade, J.D.

The interaction of diabetes and obesity on the regulation of fat mobilisation in man

Diabetes 18, 759-72 (1969)

Bargmann, W.

Das Zwischenhirn-Hypophysen-System

Berlin-Göttingen-Heidelberg

Springer Verlag 1954

Barnes, A.J.; Bloom, S.R.

Pancreatectomized man a model for Diabetes without Glucagon

Lancet 7953, Vol.I, S. 219 (1976)

Bartelheimer, H.

Altern und innere Sekretion

Med. Klinik 49, 245-250, 1954

Baylis, E.M.; Greenwood, F.; James, V.; Jenkins, J.;

Landon, J.; Marks, V.; Samols, E.

An examination of the control mechanism postulated to control growth hormone secretion in man. Growth Hormones, Excerpt. Med.

Found. (Amst.) ICS 158, S. 89 (1968)

Beck, P.; Konmans, J.H.T.; Winterling, C.A.; Stein, M.F.

Daughaday, W.H.; Kipnis, D.M.

(1)

Studies of insulin and growth hormone secretion in human obesity.

J. lab. clin. Med. 64, 654 (1964)

Beck, P.; Parker, M.L.; Daughaday, W.H.

(2)

Paradoxical hypersecretion of growth hormone in response to glucose

J. Clin. Endocrin. 26, 463 (1966)

Becker, M.D.; Cook, G.C.; Wright, A.D.

Paradoxical elevation of growth hormone in active chronic hepatitis

Lancet II 1969, 1035

Berson, S.A.

Introduction to symposium of Radioimmunoassay Protein and Polypeptide Hormones

Excerpt. Med. Found (Amst) ICS 161 (1968)

Berson, S.A.; Yalow, R.S.

(2)

Immunologic specificity of peptide hormones
Eds. Margoulies, M.; Greenwood, F.C.

Excerpta med. (Amst.) ICS 241, 38 (1971)

Berson, S.A.; Yalow, R.S.

(3)

Radioimmunoassay

In: Method in investigation and diagnostic
endocrin.

North Holland Publishing Comp.

Amsterdam, London 1973

Bethge, H.; Irmscher, K.; Solbach, H.G.; Winkelmann, W.;

Zimmermann, H.; Bayer, J.M.

Der Insulinhypoglykämietest als Funktionstest
des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-
Systems.

II. bei Pat. mit hypothalam. und hypophysären
Krankheiten u. bei Pat. mit Anorexia nervosa

Acta endocrin. 54, 681 (1967)

Bivens, G.; Lebovitz, H.E.; Feldmann, J.M.

Effects of apomorphine and Cyproheptadine on
Growth Hormone Secretion in Normals and Patients
with Acromegaly.

New Engl. J. Med. 289, 336-239 (1973)

Blackard, W.G.; Heidingsfelder, G.A.

Adrenergic receptor control mechanism of growth
hormone secretion

J. Clin. Invest. 47, 1407 (1968)

Bleuler, M.

Endokrinolog. Psychiatrie

Thieme Verlag Stuttgart 1954

Boden, G.; Soeldner, J.S.

A sensitive double antibody radioimmunoassay
for human growth hormone: Levels of serum HGH
following rapid tolbutamid infusion.

Diabetologica 3, 413 (1967)

Bottermann, P.

11. Internationale Jahrestagung der Gesell-
schaft für Nuklearmedizin, Athen 1973

Boyd, A.E.; Lebovitz, H.E.; Pfeiffer, J.B.

Stimulation of human growth hormone secretion by L-Dopa.

New Engl. J. Med. 283, 1425 (1970)

Braumann, H.; Corvilain, J.

Growth hormone response to hypoglycemia in myxedema
J.Clin. Endokr. 28, 301 (1968)

Braunhofer, J.; Zicha, L.

Eröffnet Tergretal neue Therapiemöglichkeiten bei bestimmten neurologischen und endokrinen Krankheitsbildern?

Med. Welt 17, 1875 (1966)

Bürger, J.

Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig 1960

Burgus, R.; Guillemin, R.

Hypothalamic releasing factors

Ann. Rev. Biochem. 39, 499 (1970)

Caroll, B.J.

Hypothalamic pituitary function in depressiv illness.

Lancet 1, 1234 (1968)

Catt, K.J.; Niall, H.D.; Tregear, G.W.

A solid phase disc. radioimmunoassay for human growth hormone.

J. Lab. clin. Med. 70, 820 (1967)

Cerasi, E.; Della Casa, L.; Luft, R.; Roovete, A.

Determination of human growth hormone (HGH) in plasma by a double antibody radioimmunoassay

acta endocrin. 53, 101 (1966)

Cryer, Ph.; Daughaday, W.H.

Regulation of human growth hormone secretion in acromegaly.

J. Endocrin. 29, 386 (1969)

Curtis, J.

Das Altern, die biologischen Vorgänge

Gustav Fischer, Jena 1968

Daniel, P.M.;

The blood supply of the hypothalamus and
pituitary gland.

Brit. med. Bull. 22, 202 (1966)

Danowski, T.S.; Tsai, C.T.; Morgan, C.R.; Sieracki, J.C.
Alley, R.A.; Robbins, T.J.; Sabeh, G.; Sunder, H.J.

Serum growth hormone and insulin in females
without glucose intolerance.

Metabolism 18, 811 (1969)

Deuben, R.R.; Meites, J.

Stimulation of pituitary growth hormone release
by a hypothalamic extract in vitro.

Endocrin. 74, 408 (1964)

Eder, M.

Hyperurikämie

Wien. med. Wschr. 126, Nr.7, S. 84-86 (1976)

Erbslöh, F.

Neurologie der Alterns- und Aufbrauchkrankheiten
d. ZNS

Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 1-21 (1968)

Falck, I.

(1)

Stimmveränderungen durch Anabolika in der
Geriatrie.

Ztschr. f. Gerontologie 5, 355-57 (1972)

Falck, I.

(2)

Die Therapie mit Anabolika in der Geriatrie
Scriptum Geriatricum (Wien 1972)

Falck, I.; Nell, G.

(3)

Alterskachexie

Ztschr. f. Gerontologie 2, 101-08 (1972)

Franchimont, P.; Legros, J.J.

(1)

Wachstumshormon u. Gonadotropinspiegel b. Pat.
mit Hypophysen-Tm vor u. nach Bestrahl.-ther.

Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 15, 302 (1969)

Franchimont, P.

- (2) Secretion normale et pathologique de la somatotrophin et des gonadotrophin humaines
Masson u. Cie., Paris p. 218 (1971)

Franchimont, P.; Burger, H.

- (3) Human growth hormone and Gonadotropine in Health and Disease.
North Holland Publishing Comp.
Amsterdam and New York 1975

Frantz, A.G.; Rabkin, M.T.

- (1) Human growth hormone, Clinical Measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids
New Engl. Med. 217, 1375 (1964)

Frantz, A.G.; Rabkin, M.T.

- (2) Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone
J. Clin. Endokrin. 25, 1470 (1965)

de la Fuente, E.; Souvatzglou, A.; v. Werder, K.

Einfluß von L-Dopa, Phentolamin, Aminophyllin und Propanolol auf die Wachstumshormonsekretion bei Pat. mit normaler HVL-Funktion und Akromagalien.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 80, 1325-28 (1974)

Geser, C.A.; Müller-Hess, R.; Dufresne, J.J.; Dubuis, R.; Felber, J.P.; Vanotti, A.

Untersuchungen über die Wirkung von L-Dopa auf Hormone des Hypophysenvorderlappens und auf den Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel bei Normalpersonen und bei M. Parkinson.
Schw. med. Wschr. 103, 690 (1973)

Gibert, J.C.; Willer, J.C.; Bernheim-Chatelain, C.; Ecoffet, M.; Jaillon, P.

Narcolepsie sommeil paradoxal
Nouv. Press. med. 5, 1309 (1976)

Girard, J.; Vest, M.

Mögliche Beeinflussung der basalen Wachstums-
hormonsekretion durch Behandlung mit einem
Anabolikum.

Schw. med. Wschr. 99, 1126-27 (1969)

Glick, S.; Roth, J.; Yalow, R.S.; Berson, S.A.

- (1) Immunesay of human growth hormone in plasma
Nature 199, 784 (1963)

Glick, S.; Roth, J.; Yalow, R.S.; Berson, R.S.

- (2) The regulation of growth hormone secretion
Recent Progr. Hormone
Res. 21, 241 (1965)

Greenwood, F.C.; Hunter, W.M.; Glover, J.S.

- (1) The preparation of ^{131}J labelled growth hormone
of high specific radioactivity.
Bioch. J. 89, 114 (1963)

Greenwood, F.C.; Stewart, H.J.; Forrest, A.P.M.; Wood, R.G.

- (2) Plasma growth hormone levels in untreated
acromegaly and after radioactive implants into
the pituitary.
Lancet II, 555 (1965)

Greenwood, F.C.; Landon, J.; Stamp, T.C.B.

- (3) The plasma sugar, free fatty acid, cortisol
and growth hormone response to insulin
J. Clin. Invest. 45, 429 (1966)

Grunt, J.A.; Crigler, J.F.; Slone, D.; Soeldner J.S.

Changes in serum insulin, blood sugar and free
fatty acid levels four hours after administration
of human growth hormone to fasting children
with short stature.

Yale J. Biol. Med. 40, 68 (1967)

Guillemin, R.; Burgus, R.

The Hormones of the hypothalamus
Sci. Amer. 227, 24 (1972)

Harris, G.W.

Entwicklung und heutiger Stand d. Neuro-Endokr.
Dtsch. med. Wschr. 90, 61 (1965)

Hartog, M.; Gaafaar, M.A.; Meisser, B.; Fraser, R.

Immunesay of Serum Growth Hormone in
Acromegaly Pat.

Brit. Med. J. 2, 1229-32 (1964)

Hochman, J.H.; Laron, Z.

The effect of Methandrostenolone on Pituitary
Growth Hormone Secretion.

Horm. Metab. Res. 2, 5; 260-264 (1970)

Hohlweg, W.; Junkmann, K.

Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion
des Hypophysenvorderlappens

Klin. Wschr. 11, 321 (1932)

Holzer, H.

Intracelluläre Regulation des Stoffwechsels

Naturwissenschaften 50, 260 (1963)

Hunter, W.M.; Greenwood, F.C.

- (1) Preparation of iodine ¹³¹ labelled human growth
hormone of high specific activity.

Nature 194, 495 (1962)

Hunter, W.M.; Greenwood, F.C.

- (2) A radio-immuno-electrophoretic assay for human
growth hormone.

Bioch. J. 91, 43 (1964)

Hunter, W.M.; Rigal, W.M.

- (3) The diurnal pattern of plasma growth hormone
concentration in children and adolescents.

J. Endocr. 34, 147 (1966)

Illig, R.; Zachmann, R.; Prader, A.

- (1) Menschl. Wachstumshormon

Klin. Wschr. 47, 117 (1969)

Illig, R.; Prader, A.

- (2) Effect of Testosterone on Growth Hormone Secre-
tion in Patients with Anorchia and delayed
Puberty.

J. Clin. Endocr. 30, 5 615-618 (1970)

Irmischer, K.; Moosdorf, H.; Bethge, H.; Solbach, H.G.;
Wiegelmann, W.; Zimmermann, H.

Funktionsanalytische Untersuchungen des
Hypothalamus-Neurohypophysensystems bei
Pat. mit zentralem Diabetes insip.

Symp. Dtsch. Ges. Endocrin. 16, 321 (1970)

Kausal, P.C.; Buse, J.; Talbert, O.R.; Buse, M.G.

The effect of L-Dopa on plasma growth hor-
mone, insulin and thyroxine.

J. clin. Endocrin. 34, 99 (1972)

Kley, H.K.; Wiegelmann, W.; Solbach, H.G.; Krüskemper, H.L.

Kombinierter Stimulationstest zur Simultan-
analyse mehrerer Partialfunktionen der
Adenohypophyse.

Dtsch. Med. Wschr. 99, 2014-27 (1974)

Korner, A.

Growth Hormone control of biosynthesis
of protein and ribonucleid acid.

Rec. Progr. Horm. Res. 21, 205 (1965)

Kracht, J.; Hachmeister, U.

Hormonbildungsstätten im Hypophysenvorder-
lappen des Menschen.

Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 15, 200 (1969)

In: Oestrogene und Hypophysentumore

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

Krulich, L.; McCann, S.M.

(1)

Effects of GH-releasing factor and GH-in-
hibiting factor on the release and concen-
tration of GH in pituitaries incubated
in vitro.

Endocrinology 85, 319 (1969)

Krulich, L.; Illner, P.; Fawcett, C.P.; Anijada, M.; McCann,
S.M. (2)

Dual hypothalamic regulation of growth
hormone secretion

In: Growth and Growth Hormone

Excerpta medica (Amst) ICS 244, 306 (1972)

Laan v.d., W.P.; Parker, D.C.; Rossman, L.C.; Laan v.d., E.F.

Implicat. of growth hormone release in sleep

Metabolism 19, 891 (1970)

Labhardt, A.

Klinik der inneren Sekretion

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
1971

Lakatua, D. J.; Haus, E.; Halberg, F.

Habitual Circadian Timing of Growth Hormone
(STH) Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)
Insulin, Cortisol and Glucose in human Serum

Symp. Medica Hoechst 9

Chronobiolog. Aspects of Endocrin.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1964

Landon, J.; Greenwood, F. C.; Stamp, T. C. B.; Wynn, V.

The Plasma sugar, free fatty acid, Cortisol
and growth hormone response to insulin
II. in pat. with hypothalamic or pituitary
dysfunction or anorexia nervosa

J. Clin. Invest. 45, 437 (1966)

Laron, Z.; Hochman, J. H.; Keret, R.

The effect of Methandrostenolon on Pituitary
Growth Hormone Secretion in prepubertal
children.

Clin. endocrin. I, 91-97 (1972)

Lazarus, L.

The investigation of hypopituitaries

Austr. Ann. Med. 16, 107 (1967)

Lepszy, H.; Irmscher, K.; Wiegelmann, W.; Solbach, H. G.;
Krüskemper, H. L.

Die Harnausscheidung des Hydroxyprolins bei
Akromegalen.

Dtsch. Med. Wschr. 101, 857-861 (1976)

Li, C. H.; Liu, W. K.; Dixon, J. S.

(1)

Human pituitary growth hormone

XII. The amino acid sequence of the hormone

J. Amer. chem. Soc. 88, 2050 (1966)

Li, C. H.; Dixon, J. S.

(2)

Human pituitary growth hormone XXXII

The structure of the hormones

Arch. Biochem. 146, 233 (1971)

Luft, R.; Cerasi, E.

Human growth hormone as a regulator of blood glucose concentration and as a diabetogenic substance

Acta endocr. (Kbh) Suppl. 124, 9 (1967)

Mace, J.W.; Gotlin, R.W.; Beck, P.

Sleep related human growth hormone (GH) release: A test of physiologic growth hormone secretion in children

J. Endocr. 28, 3 425-28 (1968)

Martin, L.G.; Clark, J.W.; Connor, T.B.

Growth Hormone Secretion Enhanced by Androgens

J. Clin. Endokr. 28, 3 425-28 (1968)

Martini, L.; Frascini, F.; Mona, M.

Neural Control of anterior pituitary functions

Rec. Progr. Horm. Res. 24, 439 (1968)

McCann, S.M.; Porter, J.D.

Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones.

Physiol. Rev. 49, 240 (1969)

Melani, F.; Ditschuneit, H.; Bartelt, K.M.; Friedrich, H.; Pfeiffer, E.F.

Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut.

Klin. Wschr. 43, 1000 (1965)

Meites, J.

Hypophysiotrophic hormones of the hypothalamus:

Assay and Chemistry

Williams and Wilkins 10 (1970) Baltimore

Merimee, T.J.

Studies in HGH-deficient dwarfs in the type II anomaly.

Proceedings of the seventh Congr. of the Int. Diabet. Fed., Buenos Aires 1970

Ed. by R.R. Rodriguez, J. Vallance-Owen-Amst. Lond-Princeton 165-171 (1971)

Diab. Vol. 131, 72

Mertz,D.P.

Behandlung der Magersucht

Dtsch. med. Wschr. 95, 33 (1970)

Molinatti,G.M.

Immunassay of insulin, two antibody system,
Plasma insulin levels of normal, subdiabetic
and diabetes rates.

Diabetes 12, 115 (1963)

Niemann, E.; Landon,J.; Wynn,V.

Endocrine function in patients with untrea-
ted chromophobe Adenomes.

Quart. J. Med. New Series XXXVI 143,357
1967

Nieschlag,E.; Wombacher,H.; Kroger,F.J.; Overzier,C.

Die Bestimmung von Wachstumshormon (HGH)
als Diagnostikum bei chromophoben u. eosino-
philen Adenomen der Hypophyse.

Klin. Wschr. 49, 1138 (1971)

Oberdisse,K.; Tönnis,W.

(1)

Pathophysiologie, Klinik und Behandlung
der Hypophysentumoren.

Erg. inner. Med. Kinderh. d.N.F.4,97 (1953)

Oberdisse,K.

(2)

Die partielle Vorderlappeninsuffizienz

Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 4, 40 (1956)

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
1957

Ouchterlony,O.

Antigen-antibody reactions in gels types
of reactions in coordinated systems of
diffusion.

Acta path. microbiol. Scand. 32,231 (1953)

Patel,Y.C.; Alford,F.P.; Bürger,H.G.

The 24-hour Plasma Thyreotropin Profile
Clinical Science 43, 71-77 (1972)

Pecile, A.; Müller, E.E.; Falconi, G.; Martini, L.

Growth Hormone Releasing activity of hypothalamic extracts of different ages .

Endocrin. 77, 241 (1965)

Pfeiffer, E.F.; Melani, F.

Menschliches Wachstumshormon, Darstellung, Bestimmung im Blut und klin. Bedeutung

Dtsch. Med. Wschr. 93, 846 (1968)

Pickardt, C.R.; Scriba, P.C.

(1)

Schilddrüsenwachstum und Schilddrüsenüberfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuff.

Dtsch. Med. Wschr. 95, 43 2166-69 (1970)

Pickardt, G.R.; Fahlbusch, R.

(2)

Chron. Hyperosmolarität, Adipsie u. sek. Hypophysenvorderlappeninsuff. bei Hypothalamusschädigung.

Internist 13, 45 (1972)

Pimstone, B.; Barbezat, G.; Hansen, J.D.L.; Murray, P.

Growth Hormone and protein-calorie-malnutrition.

Lancet II, 1333 (1967)

Pletscher, A.; Bartholini, G.; Gey, F.K.; Jenni, A.

Die biochem. Grundlagen für die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa.

Schw. med. Wschr. 100, 797 (1970)

Prader, A.; Zachmann, M.; Poley, J.R.; Illig, R.

The metabolic effect of a small uniform dose of human growth hormone in hyperpituitary dwarfs and in control children I. Nitrogen, α -amino-N, creatinine and calcium excretion and serum urea-N- α -Amino-N, anorganic phosphorus and alkaline phosphatase.

Acta endocrin. (Kbh) 57, 115 (1968)

Pusch, H.J.; Wegener, M.

Verändertes Adaptationsverhalten im höheren Alter.

Münch. med. Wschr. 118, 37 (1976)

Quabbe, H.J.; Schilling, E.; Helge, H.

Pattern of growth hormone secretion during
a 24-hour fasting in normal adults.

J. clin. Endocr. 26, 1173 (1966)

Raben, M.S.

Treatment of a pituitary dwarf with human growth
hormone.

J. clin. Endocr. and Metab. 18, 901 (1958)

Rabkin, M.T.; Frantz, A.G.

Hypopituitarism: a study of growth hormone and
other endocrine functions.

Ann. inter. Med. 64, 1197 (1966)

Raiti, S.; Davis, W.T.; Blizzard, R.N.

A comparison of the effects of insulin hypogly-
cemia and arginin infusion on release of human
growth hormone.

Lancet II, 1182 (1967)

Randle, P.J.; Garland, P.B.; Hales, C.N.; Newshone, E.A.

The glucose fatty acid cycle. Its role in
insulin sensitivity and the metabolic disturban-
ces of diabetes mell.

Lancet I, 785 (1963)

Roth, J.; Glick, S.M.; Yalow, B.S.; Berson, S.A.

(1)

Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion
of growth hormone.

Science 140, 987 (1963)

Roth, J.; Glick, S.M.; Yalow, R.S.; Berson, S.A.

(2)

Secretion of human growth hormone: Physiology
and experimental modification.

Metabolism 12, 577 (1963)

Roth, J.; Glick, S.M.; Cuatrecasas, P.; Hollander, C.S.

(3)

Acromegaly and other disorders of growth hormo-
ne secretion.

Ann. intern. Med. 66, 760 (1967)

Sachdev, Y.; Thubridge, W.M.C.; Weightman, D.R.; Gomet-Pan, A.
Duns, A.; Hall, R.

Bromocriptin therapy in acromegaly

Lancet II, 7946, 1164-68 (1965)

Sandberg, H.; Yoshimine, N.; Maeda, S.; Symons, D.
Zavodnick, J.

Effects of an oral glucose load on serum immuno-
reactive insulin, free fatty acid, growth hormo-
ne and blood sugar levels in young and elderly
subjects.

J. amer. ger. soc., Vol XXI, 10, 433 (1973)

Schalch, D.S.

The influence of physical stress and exercise
on growth hormone and insulin secretion in man.

J. Lab. clin. Med. 69, 256 (1967)

Schally, A.V.; Arimura, A.; Bowers, C.Y.; Kastin, A.J.;
Sawano, S.; Redding, T.W.

- (1) Hypothalamic neurohormons regulating anterior
pituitary function.

Rec. Progr. Hormone Res. 24, 497 (1968)

Schally, A.V.; Arimura, A.

- (2) Growth hormone releasing hormone (GH-RH) of the
hypothalamus its chemistry and in vivo and in
vitro effects

In: Groth and Groth Hormone

Excerpta Medica (Amst) ICS 244, 247 (1972)

Schmidt, R.

Das Altern endokriner Drüsen

Handbuch der allgem. Pathologie VI, 4 582-600

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1972

Schneider, H.P.G.; McCann, S.M.

Possible role of dopamin as transmitter to
promote discharge of LH-Releasing factor

Endocrinology 85, 121 (1969)

Schofield, J.C.

Role of cyclic 3'5'AMP in the release of growth
hormone in vitro

Nature (Lond) 215, 1382 (1967)

- Schröder, K.E.; Raptis, S.; Conrads, R.; Pfeiffer, E.F.
Akromegalie und Wachstumshormon im Serum
Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 15, 295 (1969)
- Schultz, G.
Cyclische Nucleotide als intrazelluläre
Überträgerstoffe bei Hormonwirkungen.
Klin. Wschr. 49, 1049 (1971)
- Scriba, P.C.; Werder v., K.; Schwarz, K.
Hypothalamus und Hypophyse
In: Klin. Pathophysiologie
Ed. Siegenthaler, 2. Auflage
Thieme Verlag 1973
- Solbach, H.G.; Bethge, H.G.; Zimmermann, H.
Funktionsdiagnostik der Hypophysentumoren
Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 15, 236 (1969)
- Souvatzoglou, H.; Werder v., K.; Bottermann, P.
The effect of intravenous L-Dopa on GH and
LH-levels in man.
Acta endokr. (Kbh) 73, 259 (1973)
- Steiner, A.L.; Peake, G.T.; Utiger, R.; Kipnis, D.
Median eminence stimulation of growth hormone
and thyrotropin secretion and the pituitary
adenyl cyclase system.
J. clin. Invest. 48, 80 (1969)
- Stertz, G.
Über den Anteil des Zwischenhirns an der Symp-
tomgestaltung organischer Erkrankungen des ZNS.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 117, 119 630 (1931)
- Syvälähti, E.K., G.; Kanto, J.H.
Serum growth hormone, serum immunoreactive
insulin and blood glucose response to oral
and intravenous diazepam in man.
Int. J. Clin. Pharmacol. 12, 74-82 (1975)
- Takahashi, V.; Parker, M.L.; Daughaday, W.H.; Kipnis, D.M.
Growth hormone, glucose and insulin in plasma
during sleep.
J. Lab. clin. Med. 70, 1021 (1967)

Trygstad, O.

The lipid mobilizing effect of some pituitary gland preparations.
I. evid. for a lipotrophic contamination with rabbit serum calcium-lowering effect in adrenocorticotropin and human growth hormone preparations.
Acta endocrin. (Kbh) 56, 626 (1967)

Uhlich, E.; Werder v., K.

Einfluß von Carbamazepin auf die Sekretion von Wachstumshormon.
Klin. Wschr. 50, 981 (1972)

Ulrich, E.; Schneyer, U.; Seige, K.; Hädecke, J.

Untersuchungen zu Glukosetoleranzstörungen bei Akromegalie.
Endokr. 63, 1 23-32 (1974)

Unger, R.H.; Eisentraut, A.M.; Madison, L.L.; Siperstein, M.D.

Fasting levels of growth hormone in man and women.
Nature Vol, 205, 804-805 (1965)

Utiger, R.; Parker, M.; Daughaday, W.

Studies on human growth hormone, I. a radio-immunaassay for human growth hormone.
J. clin. Invest. 41, 254 (1962)

Vidalon, C.; Khurana, R.C.; Chae, S.; Gegick, C.G.; Stephan, T.
Nolan, S.; Danowski, T.S.

Age-Related Changes in Growth Hormone in Non Diabetic Women.
J. amer. Geriatrics Soc. 21, 6 253-55 (1973)

Wagner, H.; Vosberg, H.; Grote, G.; Böckel, K.; Hrubesch, M.
Hauss, W.H.

Altersabhängige Abnahme der Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch Thyreotropin-Releasing Hormon bei Männern und Frauen.
Zschr. f. Geront. Bd. 8, Heft 1, 30-35

Werder v.,K.

- (1) Wachstumshormone u. Prolactin-Sekretion des Menschen.

Physiologie u. Pathophysiologie
Urban u. Schwarzenberg, München 1975

Werder v.,K.; Stevens,W.C.; Cromwell,T.H.; Eger,E.J.
Forsham,P.H.

- (2) Growth hormone secretion during long-term anaesthesia in man.
Horm. Metab. Res. 2, 309 (1970)

Werder v.,K.; Bottermann,P.; Hartmann,P.; Schwarz,K.

- (3) Die Bedeutung der oralen Glukosebelastung bei der Diagnose der Akromegalie
Med. Klinik 67, 398 (1972)

Werder v.,K.; Schwarz,K.

- (4) Regulation der Sekretion von Wachstumshormon bei Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 96, 2012 (1971)

Werder v.,K.; van Loon,G.R.; Yatsu,F.; Forsham,P.H.

- (5) Corticosteroid and growth hormone secretion in patients treated with L-Dopa.
Klin. Wschr. 48, 1454 (1970)

Wiegelmann,W.

- (1) Wachstumshormon und Gonadotropine bei Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-Systems. Funktionsdiagn. Untersuchungen mit radioimmunolog. Hormonbestimmung im Blut.
Manuscript Urban u. Schwarzenberg, 1973, München

Wiegelmann,W.; Solbach,H.G.; Bethge,H.; Zimmermann,H.

- (2) Growth hormone response to insulin induced hypoglycemia in anorexia nervosa.
Acta endocr. (Kbh) Suppl 159,46 (1972)

Wiegelmann,W.; Kley,H.K.; Solbach,H.G.; Krüskemper,H.L.

- (3) Wachstumshormon, Gonadotropine und Cortisol im Plasma von Männern unter komb. Anwendung d. Insulinhypoglykämietests.
Klin. Wschr. 52, 194-196 (1974)

Wiegelmann, W.; Solbach, H.G.; Franchimont, D.; Legros, J.J.
(4)

Radioimmunologische Bestimmungen von menschl.
Wachstumshormon (STH) im Serum bei Pat.(62) mit
einer Akromegalie.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 771 (1969)
J.F. Bargmann Verlag, München

Wiegelmann, W.; Solbach, H.G.
(5)

Radioimmunolog. Bestimmungen des Wachstums-
hormons bei Störungen der somatotropen Funkt.
d. Hypophysenvorderlappens.

Mat. Med. Nordm. 22, 222 (1970)

Wiegelmann, W.; Solbach, H.G.; Irmscher, K.; Franchimont, P.
Bethge, H.; Zimmermann, H.

(6) Untersuchungen zur Hypophysenvorderlappen-
funktion bei zentralem Diabetes insipidus.

Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 16, 323 (1970)
Springer Verlag

Yalow, R.S.; Versano-Aharon, N.; Echemendia, E.; Berson, S.A.
HGH and ACTH secretory responses to stress.
Horm. Metab. Res. 1, 3 (1969)

Yalow, R.S., Berson, R.S.
Immunoassay of endogenous plasma Insulin in man.
J. clin. Invest. 39, 1157 (1960)

Zachmann, M.; Prader, A.
Anabolic and Androgenic effect of Testosterone
in sexually Immature Boys and its Dependency
on Growth Hormone,
J. clin. Endocr. 30, 1 85-95 (1970)

-

Danksagungen

Mein verbindlichster Dank gilt Frau Prof. Dr. Falck für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Für die radioimmunologischen Bestimmungen, die im Institut für Nuklearmedizin der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg unter der Leitung von Prof. Haubold durchgeführt wurden, bin ich vor allem Frl. Krause zu Dank verpflichtet.

Bei Prof. Fuchs und seinen Mitarbeitern bedanke ich mich für die Unterstützung bei den statistischen Signifikanzberechnungen.

Lebenslauf

Am 23.10.1943 wurde ich als zweites Kind des Reichsbahnoberinspektors Bartel Glöse und seiner Ehefrau Magdalene, geb. Albers, in Tarnowitz/Oberschlesien geboren.

Von 1950 bis 1952 besuchte ich die Knabenschule in Jever/Friesland und von 1952 bis 1954 die Grundschule in Oldenburg.

1963 bestand ich das Abitur auf dem Humanistischen Zweig des Alten Gymnasium in Oldenburg.

Danach leistete ich ein Jahr Wehrpflicht bei der Bundesmarine ab.

Im Sommersemester 1964 begann ich mit dem Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel und setzte mein Studium an der Freien Universität Berlin im Wintersemester 1964/65 fort. Hier bestand ich das Staatsexamen im Februar 1970. Die Approbation erhielt ich im März 1971.

Die Facharztanerkennung erhielt ich im August 1976 nach entsprechender Ausbildung in der Chirurgischen Abteilung des Paul-Gerhardt-Stiftes unter der Leitung von Chefarzt Dr. Müller, in Berlin.

Seit dem 1.11.1976 bin ich im Evang. Krankenhaus Oldenburg tätig.

